



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE
MATERIAIS**

Tese de Doutorado

Aracelle de Albuquerque Santos Guimarães

**HIDROGÉIS À BASE DE QUITOSANA/POLI(ÁLCOOL VINÍLICO) PARA
LIBERAÇÃO DE FÁRMACO VISANDO USO POTENCIAL COMO CURATIVO**

**JOÃO PESSOA-PB
2018**

Aracelle de Albuquerque Santos Guimarães

**HIDROGÉIS À BASE DE QUITOSANA/POLI(ÁLCOOL VINÍLICO) PARA
LIBERAÇÃO DE FÁRMACO VISANDO USO POTENCIAL COMO CURATIVO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal da Paraíba, como exigência à obtenção do título de Doutora em Ciência e Engenharia de Materiais.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Itamara Farias Leite
AGÊNCIA FINANCIADORA: CAPES

JOÃO PESSOA-PB
2018

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

G963h Guimarães, Aracelle de Albuquerque Santos.

Hidrogéis à base de quitosana/poli(álcool vinílico)
para liberação de fármaco visando uso potencial como
curativo / Aracelle de Albuquerque Santos Guimarães. -
João Pessoa, 2018.

163 f. : il.

Orientação: Itamara Farias Leite.

Tese (Doutorado) - UFPB/CT.

1. Engenharia de materiais. 2. Hidrogéis de quitosana -
Caracterização. 3. Liberação Controlada - Fármacos. I.
Leite, Itamara Farias. II. Título.

UFPB/BC

Aracelle de Albuquerque Santos Guimarães

**HIDROGÉIS À BASE DE QUITOSANA/POLI (ÁLCOOL VINÍLICO) PARA
LIBERAÇÃO DE FÁRMACO VISANDO USO POTENCIAL COMO CURATIVO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal da Paraíba, como exigência à obtenção do título de Doutora em Ciência e Engenharia de Materiais.

Aprovada em: 28 / 03 / 2018

Itamara Farias Leite

Prof.^a Dr.^a Itamara Farias Leite
Orientadora
DEMAT/CT/UFPB

Amelia Severino Ferreira e Santos

Prof.^a Dr.^a Amelia Severino Ferreira e Santos
Examinadora interna
DEMAT/CT/UFPB

Suédina Maria de Lima Silva

Prof.^a Dr.^a Suédina Maria de Lima Silva
Examinadora externa
UAEMA/CCT/UFCG

Eduardo Luis Canedo

Prof. Dr. Eduardo Luis Canedo
Examinador externo
UAEMA/CCT/UFCG

Cláudia Menegaz Zaccaron Cristiano

Prof.^a Cláudia Menegaz Zaccaron Cristiano
Examinadora interna
Departamento de Química da UFPB

Pelo amor sem dimensão de cada momento. Por me inspirar a caminhar e fazer acreditar que, por mais longo e escuro que seja o caminho, haverá sempre um horizonte, pela paciência nos momentos de ausência, dedico este trabalho a meu esposo e filhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, pela oportunidade de chegar até aqui e vencer todas as dificuldades e limitações, a Jesus, meu guia e protetor, pelos anjos que me manda sempre que preciso.

À Profa. Dra. Itamara Farias Leite, pelo profissionalismo, pela experiência, auxílio e orientação em todas as etapas, para que esse trabalho pudesse ser concluído.

Aos meus pais, Francinildo Ferreira e Maria José, pelo generoso amor que me dedicam e pelas valiosas lições ao longo da vida.

Ao meu esposo Andersson, por ter sido peça fundamental nessa conquista e por ter proporcionado a realização do meu sonho de ser mãe, e pelas inúmeras vezes que assumiu esse papel para que eu pudesse vencer essa batalha na minha vida profissional.

A meus filhos, minhas vidas, meu combustível para chegar até aqui, minha inspiração, por quem faço tudo e por quem sou.

Aos meus irmãos Angélica e Jean, pela força, compreensão e carinho na minha ausência.

A minha sogra, sogro e cunhada, pelas horas que se tornaram cuidadores de meus pequenos para que eu pudesse estar na academia.

Ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, pelo conhecimento adquirido e empenho em transmitir o saber.

Aos amigos da UFPB, presentes no meu caminhar acadêmico, pela participação efetivando trabalho, pelo apoio e paciência nos momentos finais desta pesquisa.

À equipe do laboratório Nanopol da UFCG, especialmente, Albaniza Alves, Bárbara Fernanda e Pedro Lima, pela acolhida, apoio e disposição em me ajudar em todas as horas e Cristiano Farias, por ter sido um anjo enviado por Deus nos momentos mais difíceis no decorrer do desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos e irmãos em Cristo do movimento de casais Equipes de Nossa Senhora em especial à Equipe Virgem do Silêncio, pelas interseções e companheirismo de cada momento.

À professora Suédina Maria, que de braços abertos me aceitou para realizar o ensaio de liberação *in vitro* no Nanopol, além de me permitir a continuação e desenvolvendo de outras atividades no laboratório, assim como colaborando na realização de outros ensaios.

Aos professores membros da banca examinadora, pela disponibilidade de estarem presentes neste momento.

À CAPES, pelo incentivo financeiro.

Aos Laboratórios de Solidificação Rápida (LSR) e de Materiais Poliméricos, ambos da (UFPB), aos Laboratórios de Síntese de Materiais Cerâmicos (LAbsMac) e de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTBIO), da UFCG pelo espaço físico cedido para preparação das amostras, experimentos e à realização de muitas caracterizações pertinentes à conclusão deste trabalho.

Todas as coisas cooperam para o bem
daqueles que amam a Deus.
(Rm 8:14)

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo, preparar e caracterizar hidrogéis de quitosana (CS) e poli(álcool vinílico) (PVA), e diferentes composições CS/PVA, com e sem adição de argila (AN) e fármaco Ibuprofeno (IBU), na obtenção de uma matriz dérmica, para ser testada como veículo carreador de fármaco e empregada como curativo. Foram preparados pelo método de evaporação de solvente e analisados qualitativamente pelo aspecto visual, para então, serem caracterizados por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), difratometria de raios X (DRX), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), intumescimento, ângulo de contato, espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis), microscopia eletrônica de varredura (MEV), ensaio de degradação, além do teste de tração. Os resultados de DRX para os hidrogéis na presença de AN e IBU exibiram a formação de nanocompósitos com morfologias intercaladas ordenada para as composições PVA + AN + IBU, CS/PVA (1:2), (1:3) e (1:4) + AN + IBU e morfologia esfoliada para a composição CS/PVA (1:1) + AN + IBU. Através das medidas de ângulo de contato observou-se caráter hidrofílico dominante para a composição CS/PVA (1:4)+1%AN+10%IBU, tanto em soro fisiológico quanto em PBS. Já com relação ao intumescimento, foi observado para todas as composições de hidrogéis um aumento do grau de intumescimento em água (pH 6,05) em relação as composições analisadas em PBS (pH 7,2). No ensaio de liberação, foi evidenciado que o aumento do teor de PVA e a incorporação da argila nas diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, exerceram papéis fundamentais na modulação do perfil de liberação do fármaco, indicando ser promissor no desenvolvimento de hidrogéis para ser usado como curativos no tratamento de tecidos lesionados, como queimaduras. A composição CS/PVA (1:4)+1%AN+10%IBU apresentou o melhor controle no perfil de liberação, sendo portanto, a sugerida para tal finalidade. Também pôde-se destacar que os hidrogéis apresentaram propriedades tênses, compatíveis e adequadas para serem usadas como curativos.

Palavras-chave: Quitosana, PVA, Argila, Ibuprofeno, Liberação de Fármaco.

ABSTRACT

The aim of this work was to prepare and characterize chitosan (CS) and poly (vinyl alcohol) (PVA) hydrogels, and different CS / PVA compositions, with and without addition of clay (AN) and Ibuprofen (IBU) for a dermal matrix, to be tested as a drug carrier vehicle and used as a wound dressing. They were prepared by the solvent evaporation method and analyzed qualitatively by the visual aspect, then they were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray diffractometry (XRD), differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry (TG), swelling, contact angle, ultraviolet-visible (UV-Vis) spectroscopy, scanning electron microscopy (SEM), degradation test, and the tensile test. The results of DRX for the hydrogels in the presence of AN and IBU exhibited the formation of nanocomposites with interleaved morphologies ordered for the compositions PVA + AN + IBU, CS/PVA (1:2), (1:3) and (1:4) + AN + IBU and exfoliated morphology for the composition CS/PVA (1:1) + AN + IBU. The contact angle measurements, a dominant hydrophilic character was observed for the composition CS/PVA (1:4) + 1% AN + 10% IBU, both in saline and PBS. Regarding to swelling, an increase in the degree of swelling in water (pH 6.05) was observed for all compositions of hydrogels relative to the compositions analyzed in PBS (pH 7.2). In the drug release assay, it was evidenced that the increase of the PVA content and the incorporation of the clay in the different compositions of CS/PVA hydrogels, played a fundamental role in the modulation of the drug release profile, indicating to be promising in the development of hydrogels to be used as dressings in the treatment of injured tissues, The composition CS/PVA (1:4) + 1% AN + 10% IBU presented the best control in the release profile, and therefore, it was suggested for this purpose. It could also be noted that the hydrogels had tenuous, compatible and suitable properties to be used as curatives, such as burns.

Keywords: Chitosan, PVA, Clay, Ibuprofen, Drug Release, Properties.

TRABALHOS PUBLICADOS DURANTE O DOUTORADO

1. Guimarães, A. A. S.; Braz, C. J. F.; Leite, I. F. **Influência do poli(etileno glicol) nas propriedades das blendas de quitosana/poli (álcool vinílico)**. In: 22º Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, 2016, Natal - RN.
2. Guimarães, A. A. S.; Braz, C. J. F.; Leite, I. F. **Filmes de quitosana e poli (álcool vinílico) modificados com bentonita**. In: 3º. Encontro Nordeste de Ciência e Tecnologia de Polímeros, 2016, Fortaleza - CE.
3. Guimarães, A. A. S.; Braz, C. J. F.; Leite, I. F. **Análise da morfologia e propriedades térmicas de membranas de quitosana e poli (álcool vinílico) para uso como curativos**. In: 9º Congresso Latino-Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais, 2016, Foz do Iguaçu - PR.
4. Guimarães, A. A. S.; Braz, Cristiano J.F.; Silva, Suédina M.L.; Fook, Marcus V.L.; Leite, Itamara F. **Influência da argila no perfil de liberação de fármacos nos hidrogéis à base de quitosana/poli (álcool vinílico)**. In 10º Congresso Latino-Americano de Órgãos Artificiais e Biomateriais, 2018, João Pessoa PB..

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da quitina (a) e da quitosana (b).	6
Figura 2 - Estruturas químicas do PVA totalmente hidrolisado (a) e parcialmente hidrolisado (b).....	9
Figura 3 - Ilustração da substituição dos cátions trocáveis na argila.....	15
Figura 4 - Comparação das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multidosagem (a) e sistemas de liberação controlada (b).....	19
Figura 5 - Ilustração do comportamento de uma matriz hidrofílica.....	24
Figura 6 Ilustração do comportamento de uma matriz hidrofóbica.....	25
Figura 7 - Ilustração de uma bomba osmótica “push-pull”.	25
Figura 8 - Representação esquemática da medida de espessura dos filmes.	32
Figura 9 - Curva de calibração do Ibuprofeno em PBS pH 7,2 ($\lambda = 222$ nm).	36
Figura 10 - Espectros de FTIR dos hidrogéis de CS e PVA puras e das diferentes composições CS/PVA.	47
Figura 11 - Espectro de FTIR para a Argila natural (AN).	49
Figura 12 - Espectros de FTIR dos hidrogéis de CS e PVA puras e das diferentes composições CS/PVA	50
Figura 13 - Espectro de FTIR do fármaco Ibuprofeno (IBU).....	51
Figura 14 - Espectros de FTIR dos hidrogéis CS e PVA puras e das diferentes composições CS/PVA. contendo 10%IBU.	52
Figura 15 - Espectros de FTIR dos hidrogéis CS e PVA puras e das diferentes composições CS/PVA. contendo 10%IBU. contendo 1%AN.e 10%IBU.....	53
Figura 16 - Difratoograma de raios X para o hidrogel CS pura.	54
Figura 17 - Difratoogramas de raios X para os hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições CS/PVA.	55
Figura 18 - Difratoograma de raios X da argila natural (AN).	56
Figura 19 - Difratoogramas de raios X para os hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições CS/PVA com a presença da argila (a) (2θ de 1 a 12°) e (b) (2θ de 5 a 60°).....	57
Figura 20 - Difratoograma de raios X do fármaco Ibuprofeno (IBU).	59
Figura 21 - Difratoogramas de raios x para os hidrogéis de cs e pva puros, assim como para as diferentes composições cs/pva com a presença do Ibuprofeno.	60
Figura 22 - Difratoogramas de raios X para os hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições CS/PVA com a presença da argila e do Ibuprofeno. (a) (2θ de 1 a 12°)e (b) (2θ de 5 a 60°).....	62

Figura 23 - Termogramas de DSC dos hidrogéis de CS e PVA puros e das diferentes composições de CS/PVA.	64
Figura 24 - Termogramas de DSC dos hidrogéis de CS e PVA puros e das diferentes composições CS/PVA com adição de argila (AN).	65
Figura 25 - Termogramas de DSC dos hidrogéis de CS e PVA puros e das diferentes composições CS/PVA com adição de IBU.	66
Figura 26 - Termogramas de DSC dos hidrogéis CS e PVA puros e das diferentes composições CS/PVA com adição de AN e IBU.	67
Figura 27 - Curvas de (a) TG e (b) DTG dos hidrogéis de CS e PVA puros e das diferentes composições de CS/PVA.	72
Figura 28 - Curvas (a) TG (b) DTG da argila (AN).	73
Figura 29 - Curvas de (a) TG (b) DTG dos hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de CS/PVA com adição de argila (AN).	74
Figura 30 - Curvas (a) TG (b) DTG do Ibuprofeno (IBU).	75
Figura 31 - Curvas (a) TG (b) DTG dos hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de CS/PVA com adição de IBU.	76
Figura 32 - Curvas (a) TG (b) DTG dos hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de CS/PVA com adição de AN e IBU.	78
Figura 33 - Intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA em (a) água destilada (pH 6,05) e (b) PBS (pH 7,2).	83
Figura 34 - Intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA com adição de argila (AN), em (a) água destilada (pH 6,05) e (b) PBS (pH 7,2).	84
Figura 35 - Intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis com adição de Ibuprofeno (IBU), em (a) água destilada (pH 6,05) e (b) PBS (pH 7,2).	85
Figura 36 - Intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis com adição de argila (AN) e Ibuprofeno (IBU), em (a) água destilada (pH 6,05) e (b) PBS (pH 7,2).	86
Figura 37 - Perfis de absorvância dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo IBU.	95
Figura 38 - Perfis de absorvância dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo AN e IBU.	96
Figura 39 - Perfis de concentração dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo IBU.	96
Figura 40 - Perfis de concentração dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo AN e IBU.	97
Figura 41 - Perfis de massa liberada de IBU dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, sem AN.	98

Figura 42 - Perfis de massa liberada de IBU dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo AN.	98
Figura 43 - Perfis de fração liberada de IBU dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo Ibuprofeno.	99
Figura 44 - Perfis de fração liberada de IBU dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo AN.	100
Figura 45 - Micrografias de MEV para CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.	102
Figura 46 - Micrografias de MEV para CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo argila.	104
Figura 47 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:1) contendo 10% de IBU, antes e depois da liberação do fármaco.	106
Figura 48 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:2) contendo 10% de IBU, antes e depois da liberação do fármaco.	107
Figura 49 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:3) contendo 10% de IBU, antes e depois da liberação do fármaco.	108
Figura 50 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:4) contendo 10% de IBU, antes e depois da liberação do fármaco.	109
Figura 51 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:1), contendo 1% AN e 10% de IBU, antes e depois da liberação do fármaco.	111
Figura 52 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:2), contendo 1% AN e 10% IBU, antes e depois da liberação do fármaco.	112
Figura 53 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:3), contendo 1% AN e 10% IBU, antes e depois da liberação do fármaco.	113
Figura 54 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:4), contendo 1% AN e 10% IBU, antes e depois da liberação do fármaco.	114
Figura 55 - Curvas de tensão máxima para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.	118
Figura 56 - Curvas de alongamento na ruptura para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.	121
Figura 57 - Curvas de módulo elástico para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.	123

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Imagens das composições de hidrogéis CS e PVA puros, assim como das diferentes composições CS/PVA.....	39
Tabela 2 - Imagens dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como das diferentes composições CS/PVA contendo argila (AN).....	41
Tabela 3 - Imagens dos hidrogéis CS e PVA puros + 10% IBU, assim como das diferentes composições CS/PVA + 10%IBU.	42
Tabela 4 - Imagens dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como das diferentes composições CS/PVA, contendo argila e fármaco Ibuprofeno.	43
Tabela 5 - Espessuras dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como das diferentes composições CS/PVA.	44
Tabela 6 - Dados de temperatura de fusão (T_m), entalpia de fusão (ΔH_f) e grau de cristalinidade (X_c) para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis, determinadas no primeiro aquecimento.	70
Tabela 7 - Valores de temperatura de decomposição máxima e temperatura de decomposição à 20% de perda de massa para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.	80
Tabela 8 - Intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis em água destilada (pH 6,05).	87
Tabela 9 - Intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis em solução tampão PBS (pH 7,2).	88
Tabela 10 - Valores de ângulos de contato para os hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de CS/PVA usando soro fisiológico (pH 6,84).	92
Tabela 11 - Valores de ângulos de contato para os hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de CS/PVA, usando PBS (pH 7,2).	93
Tabela 12 - Valores de ângulos de contato para os hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de CS/PVA, usando (pH 5,20).	94
Tabela 13 - Resultados do ensaio de degradação para a composição CS/PVA (1:4) sem e com a adição de AN e IBU em PBS (pH 7,2).	116
Tabela 14 - Propriedades de tração para CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.	125

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AN - Argila natural
CTC - Capacidade de troca catiônica
CS - Quitosana
CS/PVA - Quitosana/poli(álcool vinílico)
DDS - *Drugs Delivery Systems*
DMF - Dimetilformamida
DMSO – Dimetilsulfóxido
DRX – Difractometria de raios X
FTIR - Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
GA - Grau médio de acetilação
GH - Grau de hidrólise
HCl - Ácido clorídrico
IBU - Ibuprofeno
LCF - Liberação controlada de fármaco
NaOH - Hidróxido de sódio
PEO - Poli (óxido de etileno)
PEG - Poli (etileno glicol)
PVAc - Poli (acetato de vinila)
PVA - Poli(álcool vinílico)
PVP - Polivinilpirrolidona
 θ - Ângulo de difração
d(001) - Espaçamento basal no plano (001)
MM - Massa molar
MEG - Molécula de etileno glicol
T - Temperatura absoluta
 λ - Comprimento de onda

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
2.1. Objetivo Geral.....	4
2.2. Objetivos Específicos.....	4
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1. Quitina e Quitosana	5
3.2. Poli(álcool vinílico) (PVA).....	8
3.3. Hidrogéis.....	11
3.4. Argila Bentonita.....	14
3.5. Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos	18
3.5.1. Classificação dos Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos	23
4. MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1. Materiais	28
4.2. Metodologia	29
4.2.1. Preparação de hidrogéis por evaporação de solvente.....	29
4.2.1.1. 1ª Etapa: Preparação do hidrogel de quitosana (CS)	29
4.2.1.2. 2ª Etapa: Preparação do hidrogel poli(álcool vinílico) (PVA)	29
4.2.1.3. 3ª Etapa: Preparação de hidrogéis CS/PVA	30
4.2.1.4. 4ª Etapa: Preparação de hidrogéis CS/PVA com adição de argila bentonita	30
4.2.1.5. 5ª Etapa: Preparação de hidrogéis CS/PVA contendo fármaco.....	30
4.2.1.6. 6ª Etapa: Preparação de hidrogéis CS/PVA contendo argila bentonita e fármaco	31
4.3. Caracterização das Amostras	31
4.3.1. Avaliação Qualitativa	31
4.3.2. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	32
4.3.3. Difractometria de Raios X.....	32
4.3.4. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	33
4.3.5. Análise Termogravimétrica (TG/DTG)	34
4.3.6. Ângulo de Contato	34

4.3.7. Ensaio de Intumescimento	34
4.3.8. Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível (UV-Vis)	35
4.3.9. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	37
4.3.10. Ensaio de Degradação <i>In Vitro</i>	37
4.3.11. Ensaio de Tração.....	38
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1. Avaliação Qualitativa	39
5.1.1. Aspecto Visual.....	39
5.1.2. Espessuras dos Filmes de Hidrogéis.....	43
5.1.3. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	46
5.1.4. Difractometria de Raios X (DRX).....	53
5.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	63
5.3. Análise Termogravimétrica (TG/DTG)	71
5.4. Ensaio de intumescimento	81
5.5. Ângulo de Contato	89
5.6. Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)	95
5.7. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	101
5.8. Ensaio de Degradação <i>in vitro</i>	115
5.9 Ensaio de Tração.....	117
6. CONCLUSÃO	126
REFERÊNCIAS.....	129
APÊNDICES.....	147

1. INTRODUÇÃO

Os hidrogéis são materiais bastante utilizados na engenharia de tecidos devido as suas propriedades aproximarem-se às do tecido natural (Berger *et al.*, 2005), apresentando propriedades tais como hidrofiliabilidade, expansibilidade, permeabilidade seletiva, consistência macia e baixa tensão interfacial fazendo desses materiais promissores candidatos para aplicação na recuperação de tecidos lesionados (Wang *et al.*, 2004). Além dessas propriedades, o emprego de hidrogéis poliméricos tem desempenhado um papel vital no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, devidos às suas propriedades de volume e superfície (Jeevananda e Siddaramaiah, 2003; Gupta e Jabrail, 2007).

A quitosana é um polissacarídeo natural, semicristalino, composto de unidades de repetição de D-glucosamina e N-acetil-glucosamina, obtida a partir da desacetilação da quitina, principal componente do exoesqueleto de crustáceos e das paredes celulares de fungos (Chenite *et al.*, 2000, Rinaudo, 2006; Aranaz *et al.*, 2009; Kong *et al.*, 2010). É um polímero natural, biodegradável e atóxico, devido às suas características tem se tornado um material potencialmente atraente para diversos usos, principalmente na área farmacêutica e biomédica. Este polissacarídeo vem sendo usado como sistema polimérico na liberação de fármacos de diversas classes terapêuticas, tais como, antibióticos, anti-inflamatórios, anti-hipertensivos, bem como, peptídeos, proteínas e vacinas (Ito *et al.*, 2000; Sinha *et al.*, 2004).

Além das aplicações citadas, a quitosana apresenta-se como uma forte candidata para obtenção de hidrogéis para uso em curativos, pois, além de ser naturalmente abundante e ter um custo acessível, possui características importantes, como biodegradabilidade, atoxicidade e ação fungistática e bacteriostática (Kong *et al.*, 2010, Martínez-Camacho *et al.*, 2010). Entretanto, sua resistência mecânica e sua maleabilidade são limitadas principalmente para aplicação como filmes em bandagens, por exemplo, e por isso a mistura da mesma com outros polímeros é um procedimento utilizado para alterar ou obter as propriedades de interesse. Outro grande desafio consiste em obter um material que resista de forma controlada à degradação em ambientes fisiológicos (Costa Jr e Mansur, 2008).

Com o objetivo de melhorar a resistência mecânica, maleabilidade e variar a taxa de degradação da quitosana, a mistura do mesmo com outros hidrogéis à base

de polímeros sintéticos tem sido proposta. Para tanto, alguns estudos tratando da mistura da quitosana com polímeros sintéticos como o poli(álcool vinílico) (PVA) (Ricardo *et al.*, 2009, Santos *et al.*, 2016), polivinilpirrolidona (PVP) (Sakurai *et al.*, 2000) e o poli (óxido de etileno) (PEO) (Li *et al.*, 2010) têm sido realizados. Sendo nosso alvo de estudo a mistura com o PVA.

O hidrogel de PVA possui excelente transparência, é biocompatível e biodegradável, possui consistência macia, quando na forma de membrana. Além disso, apresenta excelente resistência química a solventes, óleos e graxas e sua barreira a oxigênio é superior a de vários polímeros comerciais (Chiellini *et al.*, 2003; Lin *et al.*, 2006).

O PVA é um polímero sintético obtido através da hidrólise do poli(acetato de vinila) (PVAc) e tem na sua estrutura química grupos hidroxila (Masci *et al.*, 2003; Neves, 2012). Algumas das características apresentadas por este polímero são boa estabilidade química, que promove boa habilidade para formação de hidrogel e alta hidrofiliabilidade (Yang *et al.*, 2004). Essas características permitem sua utilização em hidrogéis para permeabilização de solutos, como aqueles aplicados em sistemas de liberação de fármacos. Sendo também um polímero não tóxico, com mínima adesão celular e absorção de proteínas, apropriado para fins biomédicos e farmacológicos (Yang *et al.*, 2004). Estas propriedades fazem desse polímero um potencial candidato para ser usado na preparação de hidrogéis à base de quitosana para uso como curativos.

Frequentemente, são utilizados reticulantes em misturas contendo quitosana, os quais permitem a formação de ligações cruzadas com a cadeia polimérica principal, favorecendo a obtenção de redes tridimensionais, além de bloquear os grupos amina com um agente bifuncional. Diversas aplicações de quitosana na área médica e farmacológica fazem uso de reticulantes (Mendes *et al.*, 2011). Para aplicação em sistema de liberação controlada de fármacos, por exemplo, a quitosana é, geralmente, reticulada com diversos agentes de reticulação, como: glutaraldeído, formaldeído, tripolifosfato, etileno-glicol e dissulfureto de éter diglicidílico (Babu *et al.*, 2008; Mendes *et al.*, 2011; Kawadkar e Chauhan, 2012). Foi verificado também que o uso de silicatos em camadas promove a reticulação de inúmeros polímeros (Ma *et al.*, 2007). Porém, estudos sobre argila como agente reticulante da quitosana e/ou suas respectivas misturas não têm sido muito difundidos. .

É notório que tais sistemas têm um grande potencial em formulações de liberação controlada de fármaco, devido aos vários benefícios que podem ser alcançados com esta associação. Dentre eles, destacam-se a intercalação da quitosana catiônica (quando em meio ácido) nas galerias da argila, que pode resultar na neutralização da forte ligação do fármaco catiônico com a argila aniônica; a quitosana catiônica, ao contrário da argila, proporciona a possibilidade de carregamento (imobilização) de fármacos carregados negativamente; a presença de grupos amina reativos na quitosana, fornece sítios ligantes para liberação do fármaco no alvo específico (Yuan *et al.*, 2010). Além desses, outros trabalhos (Dornelas *et al.*, 2008; Teixeira-Neto e Teixeira-Neto, 2009) demonstram o potencial dos silicatos em camadas como novos excipientes para sistemas de liberação de fármacos.

Além das potenciais características e propriedades desses silicatos, aspectos econômicos e ambientais são fortes fatores para o grande interesse da indústria farmacêutica, sendo conhecida como argila medicinal, considerada por ser um eficiente desintoxicador, podendo adsorver toxinas dietéticas e bacterianas (Dong e Feng, 2005). Estas características fazem desse mineral uma das mais atraentes e promissoras alternativas tecnológicas atuais para o grande interesse no uso de argilas bentonitas como agente reticulante para a preparação de hidrogéis à base de CS/PVA para serem usadas como curativo na regeneração de tecidos lesionados.

Poucos são os trabalhos reportados na literatura que tratam da preparação de hidrogéis à base de CS/PVA contendo silicatos em camadas (Deng *et al.*, 2012). Razão pela qual tem motivado nosso grupo de pesquisa para exploração da bentonita como candidato promissor para obtenção de hidrogéis poliméricos reticulados aliando às excelentes propriedades do biopolímero quitosana e do poli(álcool vinílico), visando regeneração de tecidos lesionados assim como veículos carreadores de fármacos para o mesmo propósito regenerativo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Este trabalho visa preparar e caracterizar hidrogéis de quitosana (CS) e poli(álcool vinílico) (PVA), usando a argila bentonita como agente reticulante, na obtenção de uma matriz dérmica, para ser testada como veículo carreador de fármaco e empregada como curativo.

2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Avaliar os hidrogéis obtidos no estudo, qualitativamente e quantitativamente e, também com base nas propriedades de tração visando comparar com os materiais disponíveis no mercado.
- ✓ Avaliar o efeito do teor de PVA nas composições CS/PVA quanto as propriedades físicas, mecânicas, térmicas e de intumescimento.
- ✓ Avaliar as características estruturais e morfológicas das diferentes composições de hidrogéis por espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier, difratometria de raios X e microscopia eletrônica de varredura.
- ✓ Avaliar o comportamento das composições de hidrogéis no ensaio de liberação do fármaco Ibuprofeno, *in vitro*.
- ✓ Investigar o efeito da argila bentonita nos hidrogéis CS/PVA com e sem fármaco, perante a morfologia, molhabilidade, intumescimento, propriedades mecânicas e no estudo de liberação do fármaco.
- ✓ Avaliar a estabilidade química e integridade física dos hidrogéis em função do teor de PVA, com e sem argila e Ibuprofeno no fluido PBS através do ensaio de degradação *in vitro*.
- ✓ Indicar a melhor composição entre os hidrogéis estudados, que apresente um perfil de liberação de fármaco adequado para uso como curativo no tratamento de queimaduras.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Quitina e Quitosana

A quitina é um polissacarídeo proveniente da carapaça de crustáceos ou insetos extraído por um processo químico que envolve as etapas de desmineralização e desproteínização (Damian *et al.*, 2005; Campana-Filho *et al.*, 2007), respectivamente, por meio de soluções diluídas de ácido clorídrico (HCl) e hidróxido de sódio (NaOH), seguida de descoloração com permanganato de potássio (KMnO₄) e ácido oxálico (C₂H₂O₄). A quitina é um biopolímero contendo grupos acetil (NHCOCH₃), é desacetilada através de uma solução concentrada de NaOH, produzindo assim a quitosana (Goosen, 1996). A quitina e a quitosana são polímeros constituídos por uma sequência linear de monômeros β-(1-4) 2-acetamido-2-desoxi-D-glicose (N-acetilglicosamina), e pelo fato da quitosana ser derivada da desacetilação da quitina, os polímeros se diferenciam quanto à proporção relativa dessas unidades e quanto à solubilidade (Roberts, 1992; Kim, 2014).

O polímero natural quitosana possui uma estrutura cristalina insolúvel em meio aquoso e na maioria dos solventes orgânicos, apresenta baixa reatividade química (Laranjeira e Fávere, 2009).

As características da quitosana obtida são determinadas pela concentração da solução alcalina, razão quitina/solução alcalina, tamanho das partículas de quitina, temperatura, tempo e atmosfera de reação. A completa desacetilação da quitina raramente é realizada, pois são necessárias muitas reações consecutivas, que também favorecem a sua progressiva despolimerização. O termo quitosana abrange o conjunto de copolímeros que contém ao menos 50-60% de unidades 2-amino-2-desoxi-D-glicopirranose. O grau médio de acetilação (GA) define a porcentagem de unidades 2-amino-2-desoxi-D-glicopirranose presentes, em média, nas cadeias do polímero (Campana-Filho *et al.*, 2007).

A quitosana (CS) tem despertado interesse, no desenvolvimento de pesquisas, por suas características e propriedades de alta biodegradabilidade, atoxicidade, biocompatibilidade, bioatividade, obtenção a partir de fontes renováveis e versatilidades em função das possibilidades de se produzir diversas misturas poliméricas (Santos *et al.*, 2016). Além das várias aplicações como na agricultura, tratamento de água, indústria alimentícia, indústria de cosméticos apresenta grande

destaque pela sua funcionalidade na área biomédica (Rinaudo, 2006), sendo esse o foco da pesquisa aqui desenvolvida.

A diferença quanto à estrutura química da quitina e quitosana está presente na Figura 1.

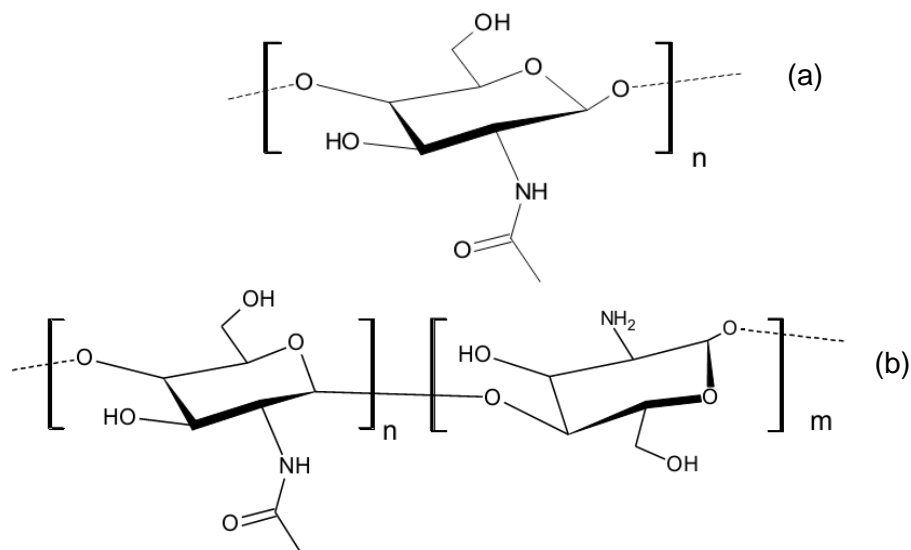


Figura 1 - Estrutura química da quitina (a) e da quitosana (b), adaptadas de Silva *et al.* (2006).

A quitosana é um polímero natural que em condições de pH neutro e alcalino apresenta grupamentos amino livres sendo, desta forma, insolúvel em água, solventes orgânicos e bases (Gonsalves *et al.*, 2011), e solúvel na maioria das soluções de ácidos orgânicos, pois em pH ácido (abaixo de 6,0) os grupamentos amino podem ser protonados (NH_3^+), podendo formar complexos eletrostáticos com espécies carregadas negativamente incluindo proteínas, polímeros, fármacos e outros ânions de baixa massa molar (Zhang *et al.*, 2002).

O ácido acético e o fórmico são os mais usados para a solubilização da quitosana. Alguns ácidos inorgânicos diluídos, tais como: ácido nítrico, clorídrico, perclórico e fosfórico, também podem ser usados para preparar uma solução de quitosana (Gonsalves *et al.*, 2011). Misturas como dimetilformamida com tetróxido de nitrogênio também podem ser utilizados como solventes (Damian *et al.*, 2005).

De acordo com Lim e Wan (1995); Silva *et al.* (2006) e Laranjeira e Fávere (2009) usualmente, soluções aquosas de ácido acético entre 1 e 3% são comumente utilizadas para solubilizar a quitosana.

A estrutura D-glicosamina presente na quitosana é rígida e hidrofílica. Ela possui muitos grupos reativos para ativação química e reticulação. É capaz de formar

sais com ácidos orgânicos e inorgânicos. Apresenta propriedades quelantes e condutividade iônica (Aranaz *et al.*, 2009). Por fim, agentes reticulantes, tais como glutaraldeído, etilenoglicol diglicidil éter, tripolifosfato, ácido sulfúrico e epicloriglicina são usados para aumentar a estabilidade química e a resistência mecânica da quitosana (Laranjeira e Fávere, 2009; Gonsalves *et al.*, 2011).

A quitosana por possuir na sua estrutura polimérica grupos $-NH_2$ em cada unidade glicosídica, demonstra grande eficiência nos processos de adsorção, especialmente para espécies catiônicas (reagentes eletrofílicos) e para corantes aniônicos, caso o grupo amino se encontre protonado (Chatterjee *et al.*, 2005), apresentando, forte afinidade com a água. Esse polissacarídeo possui a habilidade de formar hidrogel, sendo, portanto, aplicável como material para isolamento de biomoléculas (Crini e Badot, 2008).

A quitosana exibe diversas propriedades físico-químicas e biológicas interessantes e dentre as propriedades biológicas da quitosana destacam-se: a atividade antimicrobiana, redução do tempo de coagulação, o efeito analgésico, a aceleração da cicatrização, o tratamento da osteoartrite e o efeito hipocolesterolêmico e hipolipidêmico (Damian *et al.*, 2005; Silva *et al.*, 2012a). Tem várias aplicações em diferentes campos, como tratamento de água não potável, agricultura, cosméticos, processamento de alimentos e aplicações biomédicas (Laranjeira; Fávere, 2009).

Pesquisas utilizando quitosana na área biomédica são desenvolvidas, para melhoria na qualidade de vida do ser humano, a exemplo de Silva *et al.*, (2013) que estudaram a incorporação da insulina em filmes de quitosana e concluíram que foi possível constatar diferenças morfológicas interessantes entre o material produzido com e sem insulina, e que predominavam por toda a lâmina. A adição de insulina aumentou o número de aglomerados e também o tamanho deles, o que não foi observado no material obtido sem a presença da insulina sendo esses aglomerados indício da presença da mesma, indicando que o método de obtenção das micropartículas de quitosana com insulina mostrou-se eficaz.

Souza *et al.* (2014), estudaram a incorporação da eritromicina em hidrogéis descritos complexos polieletrólitos de quitosana- alginato e quitosana-xantana para a aplicação no tratamento de lesões de pele, e concluíram que devido ao tamanho relativamente grande da molécula de eritromicina, sua liberação das matrizes foi lenta, podendo atuar como agentes de liberação por longos períodos, exigindo assim

trocas menos frequentes e resultando em tratamento menos traumático e mais confortável para o paciente.

Fráguas *et al.* (2015) estudaram a caracterização química e o efeito cicatrizante da quitosana em lesões cutâneas de ratos. A quitosana apresenta baixos valores de massa molar e graus de acetilação. Eles observaram que na evolução da cicatrização da lesão cutânea, tanto no grupo controle como no grupo tratado com quitosana, houve formação de crostas superficiais até a semana 1 (7º dia), a partir da qual houve um espessamento desta crosta. Porém, após a semana 2 (14º dia), a crosta se destacou da lesão, permitindo que o medicamento atuasse diretamente na ferida e evoluindo para tecido de granulação e epitelização até a semana 3 (21º dia). Nesse estudo, foram avaliados a largura e o comprimento da lesão, alternativamente à sua área, em decorrência das pequenas variações nos formatos das lesões, ocorridas durante o procedimento cirúrgico. Macroscopicamente, a quitosana promoveu redução de 81,4% da largura das lesões. Percentual significativamente superior àquele observado no grupo controle (71,2%), promovendo, dessa forma, a cura de lesões cutâneas, o que reforça seu potencial para aplicação médica.

A quitosana também tem atraído a atenção como uma matriz para liberação controlada de fármacos devido à sua decomposição por enzimas e por apresentar produtos de degradação não tóxicos (Damian *et al.*, 2005). A enzima responsável pela degradação da quitosana, a lisozima, está presente em tecidos, órgãos e fluidos corporais de mamíferos e os produtos da degradação enzimática da quitosana são oligômeros de n-acetil-D-glicosamina, que, além de apresentarem propriedades cicatrizantes e antimicrobianas, são totalmente absorvidos pelo organismo (Rinaudo, 2006).

3.2. Poli(álcool vinílico) (PVA)

O poli(álcool vinílico) (PVA) é um copolímero produzido pela polimerização do acetato de vinila seguida de reação de hidrólise do poli (acetato de vinila) (PVAc), transformando-o em poli(álcool vinílico) (Figura 2) (Peppas *et al.*, 2000; Mansur *et al.*, 2004; Costa Jr., 2008).

A reação de hidrólise é o parâmetro mais importante na caracterização das propriedades deste copolímero sendo definido como grau de hidrólise (GH) que

consiste na relação entre o percentual de hidroxilas no copolímero final, após a reação de hidrólise, e o número total inicial de grupos acetila do PVA (Costa Jr e Mansur, 2008). Esse parâmetro define algumas características do copolímero, pois o aumento do GH gera a redução da solubilidade em água, associada à estabilização energética promovida pelas ligações de hidrogênio intra e intercadeias poliméricas, bem como, o aumento da adesão em superfícies hidrofílicas e da viscosidade (Park, 2001; Costa Jr., 2008; Maria *et al.*, 2008).

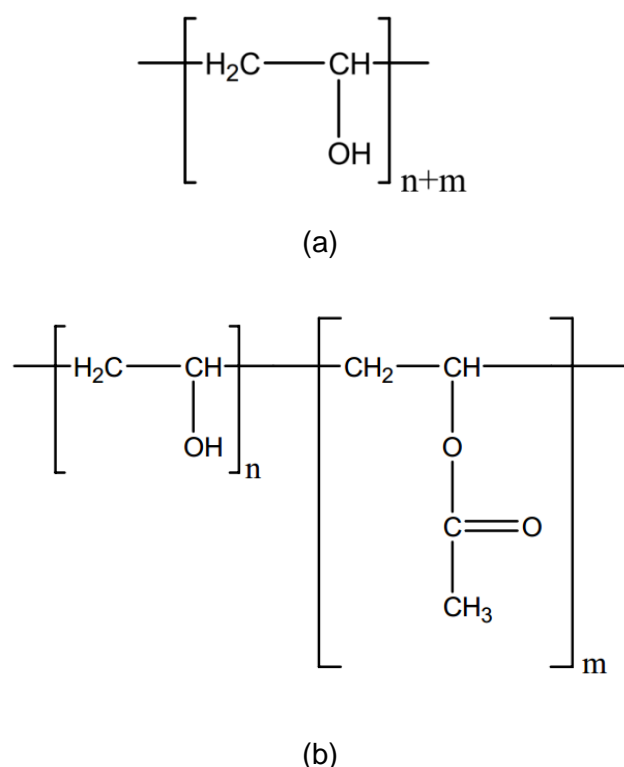


Figura 2 - Estruturas químicas do PVA totalmente hidrolisado (a) e parcialmente hidrolisado (b), adaptadas de Peppas e Hassan (2000).

Devido as suas propriedades como excelente transparência, consistência macia quando na forma de hidrogéis, resistência química, atoxidade, biodegradabilidade e biocompatibilidade (Costa Jr e Mansur, 2008), o PVA vem sendo muito utilizado na fabricação de lentes de contato, hidrogéis, componentes artificiais de organismos e para sistemas de liberação controlada de fármacos (Guerrini *et al.*, 2006).

O PVA é usado principalmente em solução por tratar-se de um polímero solúvel em solventes altamente polares e hidrofílicos, tais como: dimetilsulfóxido (DMSO), acetamida, glicóis, dimetilformamida (DMF), sendo a água o melhor

solvente. A solubilidade em água depende do grau de hidrólise, do grau de polimerização e da temperatura da solução (Ricardo *et al.*, 2009). No PVA completamente hidrolisado, o elevado número de hidroxilas leva à formação de ligações de hidrogênio fortes entre grupos hidroxilas intra- e intermoleculares, impedindo sua solubilização em água. Isto explica porque o PVA completamente hidrolisado é insolúvel a frio. Por outro lado, os grupos acetato residuais no PVA parcialmente hidrolisado são essencialmente hidrófobos e enfraquecem as ligações intermoleculares dos grupos hidroxila vizinhos. Portanto, a presença de uma quantidade adequada de grupos acetato aumenta a solubilidade em água, a frio (Finch, 1974; Aranha e Lucas, 2001).

A solubilização do PVA (100% hidrolisado), em água, requer temperaturas elevadas devido à alta energia associada à dissolução da fase cristalina (Aranha; Lucas, 2001). Após a dissolução, o PVA mantém-se em solução aquosa mesmo em temperatura ambiente. Para o PVA 98% hidrolisado, a solubilidade aumenta com a diminuição do grau de polimerização. Para o PVA parcialmente hidrolisado (88%), a solubilidade é relativamente independente do grau de polimerização. Por fim, para o PVA 80% hidrolisado, a solubilidade a baixa temperatura é muito maior do que para o 88% hidrolisado, mas decresce rapidamente a partir de 30°C (Peppas e Hassan, 2000).

Para melhorar a estabilidade do PVA, dois métodos são empregados: a cristalização e a reticulação. Este último pode aumentar significativamente a estabilidade dos hidrogéis de PVA na presença de água e solventes orgânicos, assim como, em temperaturas elevadas. Isto é atribuído, principalmente, à presença dos grupos hidroxila, o que torna fácil a modificação do polímero com muitos agentes químicos (Han *et al.*, 2003).

Muitos métodos de reticulação têm sido reportados para diferentes usos, já que como regra, todo composto multifuncional capaz de reagir com grupos hidroxila pode ser usado para obter malhas tridimensionais com o PVA (Huang e Yeom, 1990; Krumova, 2000; Praptowidodo, 2005). Os compostos mais utilizados na reticulação de hidrogéis contendo PVA são o glutaraldeído e os ácidos dicarboxílicos (Guerrini *et al.*, 2006; Costa Jr e Mansur, 2008).

De um modo geral, quando um hidrogel polimérico é reticulado com um agente químico, à medida que a densidade de reticulação aumenta, a estrutura de

rede do hidrogel se torna mais compacta, o que reduz a mobilidade das cadeias, com diminuição do volume livre e do grau de intumescimento dos hidrogéis (Praptowidodo, 2005).

Estas propriedades fazem desse polímero um potencial candidato para preparação de hidrogéis à base de quitosana para uso como curativos na engenharia de tecidos, razão pela qual tem despertado o interesse do nosso grupo de pesquisa para tal investigação.

3.3. Hidrogéis

Segundo Peppas *et al.* (2000), um hidrogel é uma rede macromolecular intumescida em água ou fluidos biológicos. Wang *et al.* (2004), define os hidrogéis como sendo redes poliméricas capazes de reter uma quantidade significativa de água dentro de sua estrutura sem se dissolver e para Mansur *et al.* (2004) os hidrogéis são redes poliméricas tridimensionais hidrofílicas capazes de absorver e reter diferentes quantidades de água ou fluidos biológicos.

Uma variedade de polímeros hidrofílicos está sendo usado na preparação de hidrogéis para aplicação nos campos da farmácia, medicina e biotecnologia, especialmente, para o tratamento de feridas e suportes para liberação de fármacos (Khurma *et al.*, 2006).

Os hidrogéis poliméricos formam uma classe de materiais com elevado potencial para a substituição de tecidos moles ou para outras aplicações biomédicas, tais como: preparo de sistemas de liberação controlada de fármacos, revestimento de próteses cardiovasculares, membranas para aplicações em máquinas de hemodiálise e purificação de proteínas entre outras (Pires *et al.*, 2015). Apresentam também propriedades importantes para o uso na área de curativos como alto teor de água, hidrofiliabilidade, expansibilidade, permeabilidade seletiva, consistência macia e baixa tensão interfacial (Wang *et al.*, 2004).

Para preparação de hidrogéis, tanto materiais sintéticos quanto naturais têm sido utilizados. Alguns exemplos de polímeros sintéticos são poli(óxido de etileno) (PEO) (Duan *et al.*, 2015), poli(hidroxietil metacrilato) (HEMA) (Silva *et al.*, 2003) e o poli(álcool vinílico) (PVA) (Souza *et al.*, 2009). Os polímeros naturais incluem alginato

(Paula *et al.*, 2010), colágeno (Castro e Lima, 2006) e quitosana (Laranjeira e Fávere, 2009).

Dentre os polímeros naturais mais comumente utilizados para preparação de hidrogéis aplicados na regeneração da pele, destaca-se a quitosana, por apresentar características como a ação antimicrobiana e redução no tempo de cicatrização de ferimentos e queimaduras (Loke *et al.*, 2000).

Martins e Invernizzi (2013), em seus estudos sobre o emprego de quitosana em feridas cutâneas induzidas experimentalmente em equinos, constataram que a membrana de quitosana intensificou a formação do tecido de granulação, destacando potencial efeito reparador. Contudo, não houve interferência no tempo de cicatrização das feridas cutâneas de equinos, possibilitando a condução de novos estudos para verificar os seus efeitos nas diferentes fases da cicatrização ou como biomaterial, associada a fármacos para liberação controlada, fatores de crescimento e terapia celular.

Entretanto, a quitosana apresenta algumas limitações no que diz respeito à resistência mecânica e maleabilidade para uso como filmes de bandagens ou curativos, fazendo-se necessária a mistura da mesma com outros polímeros. Esse procedimento é utilizado para alterar ou obter as propriedades de interesse; desenvolvendo um material que resista de forma controlada à degradação em ambiente fisiológico (Costa Jr e Mansur, 2008). Para tanto, utilizam-se a mistura da mesma com outros hidrogéis poliméricos sintéticos. Neste sentido, já foram desenvolvidas e analisadas misturas de quitosana com polímeros sintéticos, tais como PVA (Ricardo *et al.*, 2009, Santos *et al.*, 2016; Morgado *et al.*, 2017), PVP (Sakurai *et al.*, 2000) e PEO (Li *et al.*, 2010).

Como alvo de estudo, nesta pesquisa, tem-se a mistura da quitosana com o PVA, que tem sido amplamente explorada como polímero solúvel em água para inúmeras aplicações biomédicas e farmacêuticas devido às vantagens de não toxidez, não carcinogenicidade e propriedades de bioadesão. Estes materiais com diferentes estruturas reticuladas, criam oportunidades únicas para biodegradabilidade controlada, portadores de fármacos sensíveis ao pH e substrato suporte para engenharia de tecido. Tais materiais possuem alta permeabilidade para as moléculas de água e alguns gases, além de comportamento viscoelástico similar ao dos tecidos biológicos (Mansur *et al.*, 2004).

Yang *et al.* (2004) avaliaram misturas de hidrogéis quitosana/PVA tratadas com formaldeído. Eles observaram que o teor de água assim como a taxa de transmissão do vapor de água e a permeabilidade dos solutos como creatinina, 5-fluorouracil e vitamina B12 através das membranas de hidrogéis aumentaram linearmente com o aumento do teor de quitosana. Por outro lado, uma mudança brusca de permeabilidade do ácido úrico através das membranas de hidrogéis foram evidenciadas quando o teor de quitosana foi aumentado de 60 para 80% no material. Observaram também que a avaliação antimicrobiana foi semelhante para todos os hidrogéis estudados.

Fan *et al.* (2016) estudaram a preparação por radiação gama e caracterização de hidrogéis à base de quitosana/gelatina/PVA como curativos em tecidos lesionados. Verificaram através dos resultados de coagulação do sangue, que os hidrogéis analisados absorveram rapidamente o sangue do tecido danificado, bem como aderiram à superfície dérmica, bloqueando os vasos sanguíneos quebrados, e estimulando a liberação plaquetária, que pode promover a coagulação do sangue. Os hidrogéis desenvolvidos nesta pesquisa apresentaram um grande potencial clínico para serem aplicados como revestimento de ferimentos dérmicos.

Estudos visando melhorar as características e propriedades de hidrogéis à base de quitosana e PVA para uso como matriz dérmica são cada vez mais necessários e vem ganhando destaque pelas inúmeras possibilidades de combinações de materiais para tratamento de tecidos lesionados.

Vários trabalhos envolvendo a mistura de PVA com polímeros naturais já foram reportados, tais como quitosana (Kim *et al.*, 2008), gelatina (Hago e Li, 2013), amido e hidroxí etil amido (Thomas, 2000, Zhao *et al.*, 2003, Kenawy *et al.*, 2014), glucano (Huang e Brazel, 2001), dextrana (Cascone *et al.*, 1999), alginato de sódio (Levi *et al.*, 2011) assim como PVA com polímeros sintéticos como polivinilpirrolidona (PVP) (Park e Nho, 2003), poli (etileno glicol) (PEG) (Uslu *et al.*, 2010; Dutta, 2012), poli(N-isopropilacrilamida) (Ogata *et al.*, 1995, Malonne *et al.*, 2005; Wei *et al.*, 2007, Azarbayjani *et al.*, 2010) para aplicação como curativo de feridas. Nessas variadas misturas de hidrogéis contendo diferentes tipos de reticulantes visando obter materiais de revestimentos poliméricos adequados, pode-se comprovar que estes materiais possuem biocompatibilidade satisfatória e propriedades mecânicas suficientes, mostrando-se, portanto, viáveis para tal aplicação.

Cascone *et al.* (1999) estudaram hidrogéis à base de PVA contendo diferentes teores de quitosana e dextrana, preparados pelo método de congelamento-descongelamento. Ciclos repetidos de congelamento-descongelamento de uma solução aquosa de PVA conduziu a formação de cristalitos que atuou como reticulante, possibilitando a formação de um hidrogel com elevada capacidade de inchamento. O efeito do teor de quitosana e dextrana na estabilidade térmica e morfológica de hidrogéis à base de PVA foram investigados. Com base nos resultados obtidos, a presença de dextrana no hidrogel favoreceu a cristalização do PVA, permitindo a formação de uma morfologia mais ordenada e homogênea. Por outro lado, a quitosana dificultou a formação de cristalitos de PVA, levando a um material com uma morfologia menos regular. Pode-se observar também que a temperatura de fusão do PVA não foi alterada com os diferentes teores de quitosana e dextrana no hidrogel.

3.4. Argila Bentonita

As bentonitas são rochas sedimentares constituídas de uma grande proporção de argilominerais pertencentes ao grupo das esmectitas dioctaédricas. São constituídas de duas camadas tetraédricas de sílica e uma camada octaédrica de alumina, empilhadas umas sobre as outras e unidas entre si por interações de Van der Waals e forças eletrostáticas (Souza Santos, 1989). Entre essas camadas existem lacunas nas quais residem cátions trocáveis como Na^+ , Ca^{2+} , Li^+ , fixos eletrostaticamente e com a função de compensar cargas negativas geradas por substituições isomórficas que ocorrem no reticulado cristalino do material (Paiva *et al.*, 2008).

Existem dois tipos de argilas bentonita, a cálcica e a sódica. A bentonita cálcica não intumescce em presença de água, ao contrário da bentonita sódica, que adsorve água continuamente, aumentando de volume até a completa esfoliação de suas lamelas cristalinas. As bentonitas cálcicas não se esfoliam em suspensão aquosa, pois o intumescimento de suas partículas é pequeno e elas sofrem precipitação (Daré *et al.*, 2015).

No Brasil, as bentonitas produzidas são cálcicas, as quais passam por um processo de beneficiamento, usando carbonato de sódio, para a troca dos cátions

interlamelares de Ca^{2+} por Na^+ (Teixeira-Neto e Teixeira-Neto, 2009). A substituição dos cátions trocáveis na estrutura da bentonita está ilustrada na Figura 3, onde se observa claramente o espaçamento basal e os cátions trocáveis presente na galeria da argila.

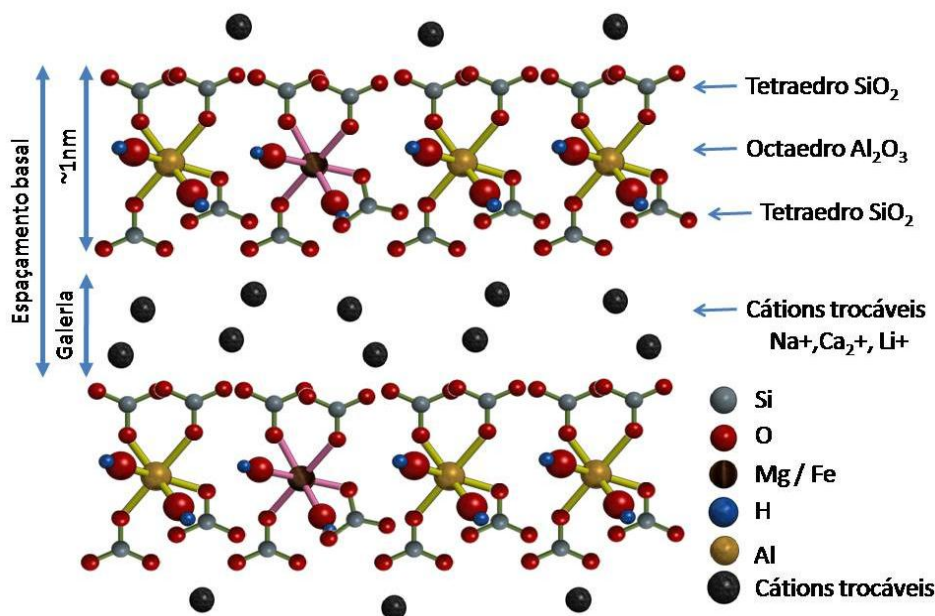


Figura 3 - Ilustração da substituição dos cátions trocáveis na argila. Adaptada de Paiva *et al.* (2008).

Para que os argilominerais sejam usados com propósitos medicinais, farmacológicos ou cosméticos, eles devem apresentar características e propriedades específicas, tais como: granulometria fina a muito fina, partículas de tamanhos que podem variar de 2 μm a tamanhos bastante pequenos como 0,1 μm em diâmetro, elevado calor específico, capacidade de sorção, fácil manuseamento e espalhamento e sensação agradável quando aplicados diretamente na pele (Daré *et al.*, 2015). Devem apresentar ainda, resistência na formação do gel, capacidade de mucoadesão para barreira, adsorção bacteriana e de toxinas metabólicas (Dong; Feng, 2005), bem como as características de natureza bioinerte e elevado espaçamento basal (Joshi *et al.*, 2010). Estas propriedades são controladas por muitos fatores, tais como: a composição mineralógica, distribuição granulométrica das partículas, teor de eletrólitos dos cátions trocáveis e sais solúveis, natureza e teor dos componentes orgânicos e textura da argila (Meira, 2001; Coelho *et al.*, 2007).

As argilas se apresentam também como fortes candidatas a reticulante de biopolímeros por possuírem características como, elevada capacidade de troca de cátions, elevada área específica, propriedades de intercalação de outros componentes entre as camadas e resistência à temperatura e a solventes (Voulgaris, 2002). Este material vem sendo aplicado na preparação de hidrogéis com quitosana, tendo seu uso como reticulante por possuir cargas negativas em sua superfície podendo interagir eletrostaticamente com os grupos amina da quitosana (Darder *et al.*, 2003).

A quitosana reticulada por argilominerais foi estudada por Fiori *et al.* (2014), utilizando o PEG, como plastificante, e obtendo nanocompósitos. Os resultados mostraram que a introdução da argila juntamente com o PEG na matriz da quitosana proporcionou a obtenção de uma estrutura intercalada desordenada quando usada a argila bentonita. Já os resultados das análises termogravimétricas dos materiais mostraram que o mecanismo de degradação da amostra de quitosana é diferente quando comparado às amostras de quitosana com bentonita e PEG, onde foi observado que a temperatura a 50% de perda de massa da quitosana desloca-se sistematicamente para temperaturas menores quando o PEG é incorporado. Isto indicou que as amostras contendo PEG e argila se decompõe mais rapidamente, sendo menos estáveis que a amostra de quitosana. O comportamento mecânico das amostras investigadas evidenciou que a adição de PEG contribuiu na melhora da flexibilidade do filme de quitosana. Contudo, a adição da argila não alterou de maneira significativa às propriedades mecânicas do filme de quitosana/PEG. Por outro lado, os filmes de quitosana/argila apresentaram maior flexibilidade e resistência mecânica que os demais filmes investigados, indicando que a adição de bentonita sódica proporcionou a obtenção de filmes com melhores propriedades térmicas e mecânicas do que a argila nanométrica Nanomer I24.

Yu *et al.* (2003) estudaram as propriedades de nanocompósitos de PVA usando 0,15 e 0,30% em massa de argila, e avaliaram a influência da argila na morfologia, propriedades óticas e térmicas dos nanocompósitos de PVA formados. Foi constatado que o nível de transparência dos nanocompósitos de PVA foi diminuído com o aumento no teor de argila assim como modificou a morfologia do PVA, tornando-o mais amorfo. Por outro lado, a incorporação de argila aumentou a estabilidade térmica do nanocompósito de PVA.

Na área farmacológica, pesquisas sobre materiais nanocompósitos mostraram que algumas propriedades de polímeros e géis melhoraram significativamente com a adição de argilas organofílicas. Kokabi e colaboradores (2007), estudaram a obtenção de curativos para uso em feridas com propriedades desejadas como inchaço relativamente bom, taxa de transmissão de vapor apreciável, excelente barreira contra a penetração de micróbios e propriedades mecânicas. Para tanto, foram preparados curativos utilizando uma combinação de hidrogel de poli(álcool vinílico) e argila organofílica pelo método de congelamento-descongelamento. Resultados satisfatórios foram obtidos, mostrando que os nanocompósitos podem satisfazer os requisitos essenciais para uso como curativos e concluíram que o aumento da quantidade de argila (10% em massa) no PVA é fator decisivo para a obtenção de hidrogéis de propriedades desejadas para tal aplicação.

Ma *et al.* (2007) estudaram um hidrogel de rede polimérica semi-interpenetrante sensível ao pH e à temperatura, baseado em carboximetil quitosana linear (CMCS) e poli (N-isopropilacrilamida) (PNIPAm) reticulado com argila natural. A influência do pH na propriedade de inchamento bem como a influência da temperatura, a cinética de desintegração e as propriedades mecânicas do hidrogel foram investigados. Os hidrogéis exibiram uma temperatura de transição de fase volumétrica (VPTT) em torno de 33 °C. Os resultados da influência do valor do pH em nos comportamentos de inchamento mostraram que os hidrogéis comportaram-se como policatiônicos, ou seja, a taxa de inchaço aumenta com um aumento de pH, a um pH mais baixo (1,2), o índice de inchaço foi o mesmo, mas, a pH maior (9,2), o índice de inchaço aumentou com o aumento do teor de argila. Em relação a temperatura, quando a mesma está acima do VPTT, a diferença entre as proporções de inchaço dos dois hidrogéis tende a ser menos significativa. Além disso, os hidrogéis semi-IPN reticulados com argila podem ser deformados acima de 800% e o alongamento na ruptura poderia ser recuperado quase completamente e instantaneamente.

3.5. Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos

Para Alvarez-Lorenzo e Concheiro (2004) e Lyra *et al.* (2007), vários dispositivos têm sido propostos para manter, em níveis terapêuticos, a concentração de fármaco por tempo prolongado no organismo para tratamentos de enfermidades, com intuito de promover maior adesão, aumentar os intervalos de administração, diminuir os efeitos colaterais, dentre outras vantagens. Tal estratégia, comumente é chamada de sistemas de liberação controlada de fármacos, do inglês *Drugs Delivery Systems* (DDS), e requer uma ampla interdisciplinaridade, envolvendo conhecimentos principalmente das áreas de ciências farmacêuticas, ciência de polímeros, química de colóides, físico-química e biologia molecular (Figueiredo *et al.*, 2008).

Sistema de Liberação de Fármaco (SLF) pode ser definido como um sistema de administração desenvolvido para prolongar o tempo de liberação do fármaco no organismo, sustentar sua concentração plasmática e controlar a localização temporal espacial das moléculas *in vivo*, por meio da aplicação de princípios biológicos e químicos, onde alterações cíclicas na concentração são eliminadas e a disponibilidade biológica do fármaco é aumentada, assim como redução da toxicidade, supressão de reações adversas e diminuição do número de doses administradas, diariamente (Swarbrick, 2007). Para Baker *et al.* (2012), um SLF é aquele no qual o agente ativo é liberado independentemente de fatores externos e com uma cinética bem estabelecida.

Um comparativo entre o método convencional de multidosagem e o sistema de liberação controlada está apresentado na Figura 4. No primeiro caso, a curva (a), representada em azul, indica que a liberação convencional de fármaco proporciona variações consideráveis na concentração do fármaco no plasma sanguíneo, podendo não haver efeito farmacológico ou ocasionar intoxicação, pois há uma faixa de concentração efetiva para a ação no organismo. No segundo caso, a curva (b), representada em preto proporciona uma pequena variação na concentração do fármaco com o tempo, impossibilitando inefetividade ou toxicidade no organismo (Lyra *et al.*, 2007).

O desenvolvimento e o uso terapêutico de um novo medicamento abrangem não somente a descoberta de um composto com atividade farmacológica intrínseca, mas também, é de muita importância o caminho que as moléculas do fármaco

seguirão do seu sítio de administração até o seu sítio de ação; faz-se necessário. Segundo Pandit (2008), que o fármaco de alguma forma esteja no local certo e no momento oportuno para ser liberado.

O sucesso das terapias medicamentosas é alcançado não somente pela farmacodinâmica adequada da molécula, mas, também, pela manutenção da dose efetiva do fármaco nos locais de ação. A maioria dos fármacos, com destaque para aqueles estruturalmente específicos, tem uma faixa de concentração que define os níveis de segurança e eficácia. Concentrações abaixo ou acima dessa faixa podem causar ineficiência do tratamento, além de graves efeitos tóxicos ou sintomas anteriormente não evidenciados (Figueiredo *et al.*, 2008).

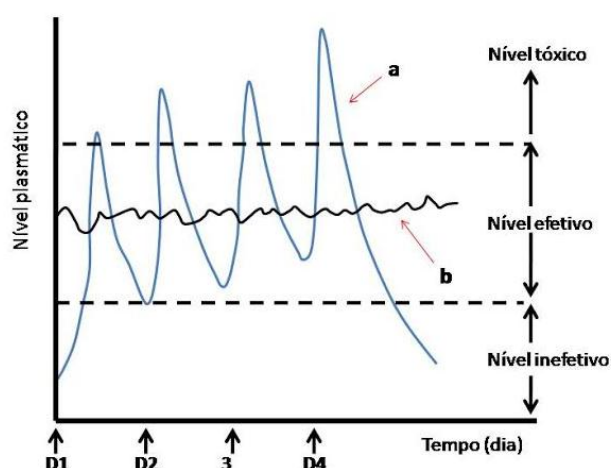


Figura 4 - Comparação das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multidose (a) e sistemas de liberação controlada (b). Adaptada de Lyra *et al.* (2007).

Depois de identificada uma via de administração apropriada, local ou sistêmica, os cientistas podem desenvolver uma forma farmacêutica que facilite o transporte do fármaco para seu sítio de ação e que o torne disponível na concentração eficaz, em um tempo apropriado, para uma duração de ação adequada (Pandit, 2008).

O sistema de liberação controlada de fármacos apresenta algumas vantagens em relação aos sistemas convencionais, tais como: melhora da eficácia, diminuição da toxicidade, liberação do fármaco no local específico de ação (direcionamento de fármacos), mascaramento do sabor/odor desagradável de alguns fármacos, diminuição do número de doses diárias, tratamento contínuo (sem administrações

noturnas), proteção do fármaco de uma eventual degradação pelos componentes dos fluidos biológicos, diminuição ou mesmo desaparecimento dos picos plasmáticos, diminuição ou eliminação dos efeitos locais e sistêmicos, além de otimização da administração de produtos oriundos da biotecnologia como vacinas, peptídeos e proteínas, entre outras (Azevedo *et al.*, 2011).

Inúmeros são os estudos desenvolvidos utilizando misturas poliméricas para que a liberação controlada ocorra da forma adequada, com base na análise do fármaco a ser liberado e do biopolímero a ser empregado (Costa Júnior *et al.*, 2009; Dong *et al.*, 2004; Lee e Chen, 2003; Liu *et al.*, 2007; Morgado *et al.*, 2014, 2017; OLIVEIRA e LIMA, 2006; Wang *et al.*, 2005a).

Para Carretero (2002), a liberação controlada do fármaco promovida pela sua interação com a argila, permite controle na sua administração, mantendo níveis constantes de concentração no sangue por tempos mais prolongados. Esse fenômeno pode ser benéfico quando a dessorção lenta e controlada da droga tem um efeito positivo na ação terapêutica do medicamento, que é o caso dos fármacos, anfetaminas e antibióticos, por exemplo (Dawson e Oreffo, 2013).

Lecomte *et al.* (2003) utilizou etilcelulose, que é um polímero insolúvel, misturado ao copolímero ácido metacrilato para revestimento de formas farmacêuticas com o propósito de modular a liberação do fármaco em valores de pH's altos e baixos, variando na mistura a proporção dos polímeros.

Rodrigues *et al.* (2006) realizaram o estudo da influência da irradiação ionizante empregada na esterilização de comprimidos de matriz de PHB para liberação de teofilina. Observa que os filmes de PHB com a adição de plastificante possuem melhor processamento e flexibilidade em relação aos filmes do poliéster puro. A radiação utilizada para esterilização influencia nas propriedades térmicas dos filmes. Foi possível observar o deslocamento da temperatura de fusão das blendas confeccionadas, bem como o aumento de cristalinidade das amostras irradiadas, estando associado ao mecanismo de cisão das cadeias do PHB em que facilita a cristalização das cadeias menores. O efeito da reticulação foi evidenciado com os resultados de permeabilidade ao vapor de água das blendas, que diminuem em função da dose de radiação, o que demonstra que a cisão está competindo com a reticulação em todo o processo.

Estudos envolvendo o uso de argilas em liberação controlada de fármaco também são descritos na literatura.

Braga *et al.* (2009) estudaram a formação de nanocompósitos quitosana/montmorilonita para aplicação em liberação controlada de fármacos. Para tanto, desenvolveram filmes de nanocompósitos quitosana/montmorilonita que foram preparados pela técnica de solução usando razões equivalentes a 1:1, 5:1 e 10:1 (V/V), respectivamente. Os resultados obtidos comprovaram que nanocompósitos intercalados foram obtidos e que possivelmente bicamadas de quitosana foram posicionadas entre as camadas da montmorilonita. Os espectros de infravermelho (FTIR) evidenciaram a presença de grupos característicos da quitosana nas lamelas do argilomineral. Os resultados de DRX indicaram que a adição da montmorilonita à matriz polimérica favoreceu no aumento do espaçamento interplanar basal e a formação de uma estrutura intercalada. A partir dos dados de TG evidenciaram que os filmes de nanocompósitos quitosana/montmorilonita apresentaram uma significativa estabilidade térmica, especialmente em temperaturas acima de 350 °C, e que essa estabilidade aumentou com o aumento no teor de montmorilonita.

Abdeen e Salahuddin (2013) estudaram o perfil de liberação do Ibuprofeno em montmorilonita sódica, quitosana, e o bionanocompósito quitosana modificada/montmorilonita para a aplicação no transporte e liberação prolongada do fármaco. Eles verificaram que a liberação do Ibuprofeno é afetada pela capacidade de carga do fármaco, a quantidade de quitosana no nanocompósito, o pH do meio e a morfologia dos nanocompósitos, onde a taxa de liberação no fluido intestinal simulado (pH 7,4) foi visivelmente superior à do gástrico simulado (pH 5,4). A liberação de Ibuprofeno a partir de Ibuprofeno / MMT foi afetada pelo valor de pH da dispersão.

Peres (2014), em sua pesquisa sobre o estudo da dissociação de Ibuprofeno utilizando matrizes de quitosana e montmorilonita/quitosana, preparou um complexo iônico de quitosana e Ibuprofeno e numa segunda etapa um nanocompósito de montmorilonita/quitosana, ambos contendo o fármaco Ibuprofeno e observa que a dissociação do Ibuprofeno nas matrizes é dependente do pH, ou seja, a dissociação do Ibuprofeno do complexo iônico é favorecida em pH 7 quando comparado a pH 2. Este fato pode ser adequado, pois em pH 2 (pH estomacal) o fármaco não será totalmente dissociado, enquanto que em pH 7 (pH intestinal), praticamente todo fármaco estará dissociado. A presença da argila retarda a dissociação do fármaco na

matriz, este resultado pode estar relacionado com a intercalação do IBU na argila dificultando a dissociação.

Segundo Aguzzi *et al.* (2007), nesse caso, as moléculas de interesse são imobilizadas entre as lamelas da argila por um processo de troca catiônica. Para que isso ocorra é necessário que a droga em questão esteja em sua forma básica. Em função do tamanho e da basicidade das moléculas do fármaco, diferentes tipos de interação com a argila podem ocorrer, alterando assim sua cinética de liberação.

Morgado *et al.* (2014) prepararam membranas assimétricas de poli(álcool vinílico)/quitosana visando morfologia controlada para uso como curativo ideal para feridas, através do método de inversão de fase assistida com dióxido de carbono supercrítico (scCO₂). Esta técnica pode adaptar a estrutura final do curativo por meio do ajuste das condições de transformação que permitam o desenvolvimento de materiais com morfologia porosa e hidrofiliabilidade otimizadas. Estudos *in vitro* revelaram que os curativos tinham excelentes propriedades de biocompatibilidade e biodegradação adequadas para cicatrização de feridas na pele, embora o Ibuprofeno encapsulado na membrana de PVA/CS tenha apresentado rápida taxa de liberação.

Morgado *et al.* (2017) desenvolveram Membranas de PVA/quitosana carregadas com Ibuprofeno: uma estratégia altamente eficiente para melhorar a cicatrização de feridas cutâneas. Neste trabalho, foi estudada a incorporação de ciclodextrinas com Ibuprofeno em hidrogéis à base de PVA/CS visando permitir o controle da liberação de Ibuprofeno ao longo do processo de cicatrização de feridas. Porém, as técnicas assistidas por CO₂ (inversão de fase e impregnação), permitiu a redução dos passos de purificação e tempo de produção para a obtenção dos curativos. Os resultados obtidos mostraram que o uso de um simples Ibuprofeno na cicatrização de feridas cutâneas, previne uma fase inflamatória aguda e, simultaneamente, promove uma cicatrização mais rápida.

A liberação controlada do fármaco, promovida pela sua interação com a argila, permite controle na sua administração, mantendo níveis constantes de concentração no sangue por tempo longo (Carretero, 2002). Esse fenômeno pode ser benéfico quando a dessorção lenta e controlada da droga tem um efeito positivo na ação terapêutica do medicamento, que é o caso de, por exemplo, anfetaminas e antibióticos. Na maioria dos trabalhos sobre o uso de argilas em sistemas de liberação controlada, observa-se uma melhora na solubilidade do fármaco no seu

ambiente de aplicação alvo. Alguns desafios tecnológicos para a fabricação das argilas carregadas com fármacos estão ligados principalmente à necessidade do uso de solventes orgânicos para a intercalação de substâncias pouco solúveis em água. Essas substâncias são as mais interessantes para sistemas de liberação, já que pode haver um ganho na biodisponibilidade do fármaco intercalado (Teixeira-Neto e Teixeira-Neto, 2009).

3.5.1. Classificação dos Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos

A Liberação Controlada de Fármaco (LCF) utiliza como métodos de liberação, os sistemas de difusão, dissolução e o osmótico, nos quais, quase sempre é possível utilizar o sistema de reservatório e o sistema matricial (Lima, 2010).

Nos sistemas de difusão, a taxa de liberação da droga é determinada pela sua difusão através de um polímero insolúvel em água. Destacam-se, nestes sistemas, dois tipos de dispositivos, os reservatórios nos quais um núcleo de droga é cercado por um hidrogel polimérico e os dispositivos de matriz, onde a droga dissolvida ou dispersa é distribuída uniformemente em uma matriz polimérica inerte (Villanova *et al.*, 2010).

Nos dispositivos de reservatório a liberação da droga é regida pela primeira lei de difusão de Fick representada na Equação (1):

$$J = -D \frac{dC_m}{dx} \quad (1)$$

onde J é o fluxo da droga através do hidrogel, na direção da concentração decrescente (quantidade/área-tempo), D é o coeficiente de difusão da droga no hidrogel (área/tempo), e dC_m/dx é a variação da concentração da droga com a distância x (Lyra *et al.*, 2007).

Sistemas matriciais são dispersões ou soluções de um fármaco em uma ou mais substâncias capazes de modular a sua liberação. Geralmente são usados polímeros de natureza hidrofílica ou inerte. Essas matrizes podem ser sintetizadas sob as formas de comprimidos, cápsulas gelatinosas, grânulos, *pellets* ou mini comprimidos (Pezzini *et al.*, 2007, Villanova *et al.*, 2010). A liberação do fármaco pode envolver processos de intumescimento do polímero, difusão do fármaco e erosão da matriz. Em alguns casos, o fármaco pode estar ligado quimicamente à cadeia

polimérica e ser liberado pela quebra hidrolítica ou enzimática dessa ligação. Um ou mais desses processos podem regular a liberação em uma mesma forma farmacêutica, dependendo do tipo de polímero empregado e das propriedades físico-químicas do fármaco (Lyra *et al.*, 2007).

Os sistemas matriciais hidrofílicos também são chamados de matrizes solúveis e intumescíveis. Esses sistemas são capazes de sofrer intumescimento, seguido da erosão do gel formado e dissolução em meio aquoso. Baseado nessa capacidade de intumescimento ou solubilidade em água é que são desenvolvidos sistemas matriciais bioadesivos (Mccarron *et al.*, 2005). O comportamento dessas matrizes hidrofílicas diferencia-se de um hidrogel verdadeiro, que intumescer com a hidratação, mas não se dissolve. Os hidrofílicos usados no auxílio desse sistema são os derivados celulósicos e os polissacarídeos (Lopes *et al.*, 2005).

Na matriz hidrofílica, a água presente penetra na superfície da forma farmacêutica (FF), hidrata o polímero, que intumescer e forma uma camada gelificada. O fármaco contido nessa camada dissolve e difunde a partir da matriz ou é liberado quando ela sofre erosão como descrito na Figura 5. Quando a camada gelificada erode, expõe a superfície da forma farmacêutica novamente e o processo se repete (Lyra *et al.*, 2007).

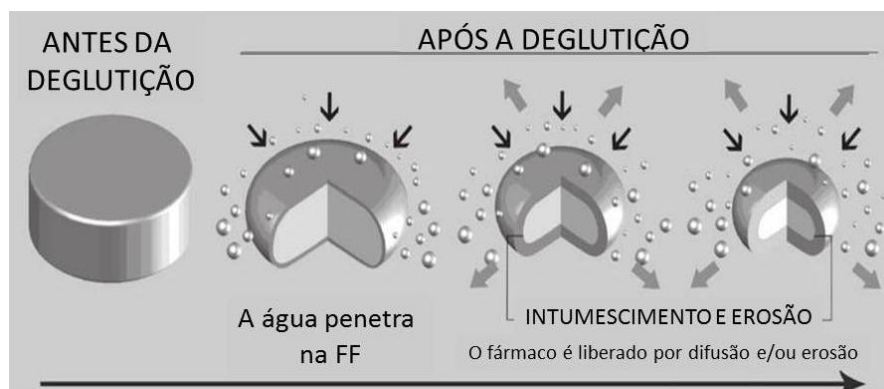


Figura 5 - Ilustração do comportamento de uma matriz hidrofílica.
Fonte: Pezzini *et al.* (2007).

No sistema de liberação de matriz hidrofóbica também conhecida como insolúvel (Figura 6), após a administração, a água presente nos fluidos do trato gastrointestinal penetra na forma farmacêutica e dissolve o fármaco. Como consequência são formados canais na estrutura da matriz, através dos quais o fármaco é gradualmente liberado por difusão (Pezzini *et al.*, 2007).

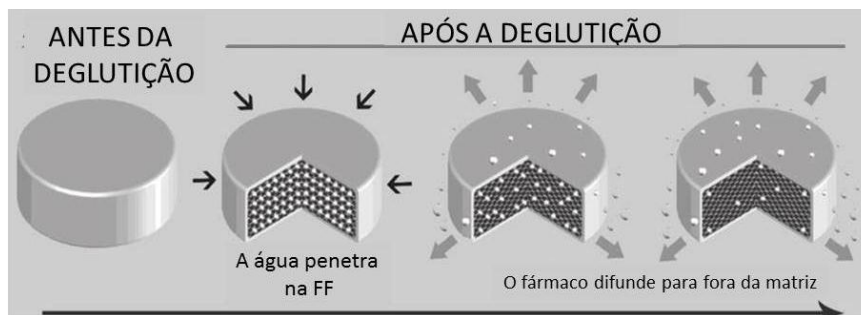


Figura 6 Ilustração do comportamento de uma matriz hidrofóbica.
Fonte: Pezzini *et al.* (2007).

Nos sistemas de dissolução, o processo é controlado por camadas de difusão em que a taxa de difusão da superfície sólida para a solução bruta através de um hidrogel líquido não-agitado é a etapa de determinação da taxa. Observa-se em um processo de dissolução que a maioria dos produtos se encontra em dois tipos de formulação: a encapsulada e a matricial. Os sistemas encapsulados podem ser preparados por revestimento de partículas ou grânulos da droga com espessuras variáveis de polímeros. Por outro lado, os dispositivos de dissolução matricial são preparados comprimindo-se a droga com um carreador polimérico lentamente solúvel em forma de comprimido (Lyra *et al.*, 2007)

Nos sistemas osmóticos (Figura 7), o processo se dá quando se tem a pressão osmótica como força propulsora para gerar uma liberação constante do fármaco. Um reservatório de fármaco, na forma de solução ou no estado sólido, contido num recipiente semipermeável constitui a base desses sistemas terapêuticos conhecidos como bombas osmóticas (Genaro, 2004).

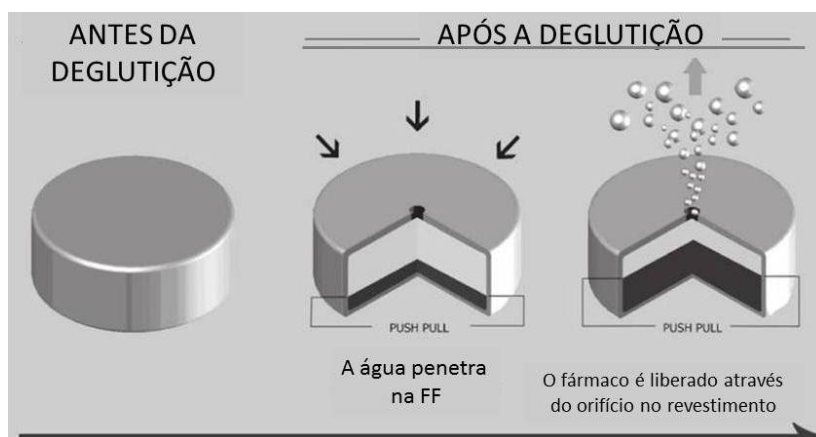


Figura 7 - Ilustração de uma bomba osmótica "push-pull".
Fonte: Pezzini *et al.* (2007).

Um exemplo disso é o sistema L-Oros®, que contém uma camada líquida constituída de fármaco e um agente osmótico ou camada propulsora rodeada por um hidrogel polimérico semipermeável, insolúvel em água, perfurada por um orifício. No trato gastrointestinal, a água passa através do hidrogel semipermeável, expandindo o agente osmótico. Este, por sua vez, pressiona a camada de fármaco, liberando-o no trato gastrointestinal através do orifício de liberação (Villanova *et al.*, 2010).

Dentre os sistemas de liberação de fármaco, existem os gastrorretensivos, medicamentos implantáveis, os dispositivos médicos contendo fármacos e os medicamentos transdérmicos (adesivos para o sistemas terapêuticos transdérmicos - STT's). Os STT's são medicamentos preparados para aplicação sobre a pele, visando ação sistêmica do fármaco, que podem ser apresentados como adesivos (*patches*) que contêm o fármaco disperso em um reservatório ou em uma matriz. O STT é composto por duas camadas poliméricas: a externa, que previne a perda de fármaco e sua exposição ao ambiente e a interna, que controla a liberação. Ainda, pode haver uma camada adesiva responsável por fixar o sistema na pele. Nos medicamentos atuais, a liberação pode ser sustentada por até 30 dias (Villanova *et al.*, 2010).

A utilização de medicamentos via transdérmica, oferece vantagens em diversas circunstâncias quando comparada às outras vias de administração. O metabolismo de primeira passagem hepática, comum para fármacos administrados pela via oral, é o responsável por diminuir a biodisponibilidade e degradar diversos fármacos. Essa via impede que esse efeito de primeira passagem hepática ocorra. Além disso, alguns efeitos indesejáveis no estômago, como ocorrem com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) administrados pela via oral, podem gerar efeitos secundários, como náuseas, dispepsia, diarreia, constipação, ulceração e sangramento na mucosa, o que não ocorre pela via transdérmica (Bortolon *et al.*, 2008; De Jalón *et al.*, 2000; Silva *et al.*, 2010).

A quitosana vem sendo estudada em sistemas transdérmicos devido às suas características de ação analgésica tópica. Estudo realizado por Okamoto *et al.* (2003) sobre o efeito da mistura de quitina e quitosana sugere que o principal efeito analgésico da quitosana é decorrente da captura de hidrogênios ácidos liberados no local da inflamação pela ionização do grupo amínico NH_3^+ , bem como efeito de aceleração de cicatrização e efeito coagulante.

O PVA é indicado para uso em liberação controlada de fármacos e em sistemas transdérmicos por ser usado como hidrogel que são descritos como sendo polímeros hidrofílicos, com cadeias mais ou menos reticuladas, e com a capacidade de absorver e reter uma grande quantidade de água sem perder a sua estrutura tridimensional, ou seja, sem se dissolverem (Hoare e Kohane, 2008).

Pavaloiu *et al.* (2014) desenvolveram membranas à base de PVA/CS, que foram revestidos com multicamadas de celulose bacteriana (BC) para sustentar a liberação do fármaco Ibuprofeno, e preparadas usando o método de evaporação de solvente. O ensaio de liberação controlada foi realizado utilizando pH 1,2 e 7,4. Uma liberação máxima de Ibuprofeno foi encontrado em pH 1,2 a partir dos filmes compostos PVA/CS/BC (4/1/0,1) e a menor liberação foi em pH 7,4 para o composto PVA/CS/BC (4/1/0,4) foi atingida após 25 h. Nesse estudo de liberação controlada foi possível perceber que a liberação de fármaco é sensível ao pH. A taxa de liberação do Ibuprofeno foi decrescente para todas as membranas, à medida que a concentração bacteriana foi aumentada nas composições das membranas. Considerável diminuição foi observada para as membranas multicamadas PVA/CS/BC (4/1/0,4).

Argilas também são usadas em sistemas transdérmicos, visto que seu uso já é feito em formulações farmacêuticas, como excipiente e por apresentar atividade terapêutica (Carretero, 2002; Aguzzi *et al.*, 2007).

A partir das características dos materiais envolvidos, essa pesquisa foi voltada para desenvolvimento de hidrogéis de CS/PVA sem e com argila bentonita e incorporação de fármaco, visando à liberação de fármaco para uso transdérmico como curativos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais

Quitosana (CS) sob a forma de pó, de cor creme e odor característico com grau de desacetilação de 85%, fornecida pela Polymar Indústria Comércio Importação Exportação Ltda (Fortaleza/CE).

Poli(álcool vinílico) (PVA), com grau de hidrólise de 80% e massa molar ponderal média (Mw) entre 9.000 e 10.000 g/mol, fornecido pela Sigma-Aldrich S.A. (São Paulo/SP).

O agente reticulante proposto nesta pesquisa foi a Argila Bentonita Argel que apresenta granulometria inferior a 74µm, capacidade de troca catiônica de 92 meq/100g de argila (Leite *et al.*, 2010), foi utilizada como recebida e doada pela Bentonit União Nordeste S.A. (São Paulo/SP).

O ácido acético glacial Nuclear (99,7%), fornecido pela CAQ - Casa da Química Indústria e Comércio Ltda. (São Paulo/SP), foi empregado como solvente para a quitosana.

O fármaco teste usado nesse estudo foi o Ibuprofeno (IBU) sob a forma de pó cristalino, de cor branca, massa molar de 206,27 g/mol, densidade de 1,17 g/cm³, fornecido pela Sigma-Aldrich S.A. (São Paulo-SP). É um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) utilizado para o tratamento da dor, febre e inflamação (Marques, 2009), usado nessa pesquisa para modular o perfil de liberação nas diferentes composições de hidrogéis.

A substância tampão fosfato salino (PBS 0,1M pH 7,2), fornecida pela Sigma-Aldrich S.A. (São Paulo/SP) sob a forma de pó, de cor branca, foi usada na preparação da solução tampão, visando simular os fluidos corpóreos, para estudar a liberação controlada do fármaco IBU *in vitro* pela técnica de espectrofotometria na região do ultravioleta-visível (UV-Vis).

4.2. Metodologia

4.2.1. Preparação de hidrogéis por evaporação de solvente

Os hidrogéis CS e PVA puros, assim como as diferentes composições CS/PVA, com e sem agente reticulante e fármaco foram preparados pelo método de evaporação de solvente, conforme metodologias descritas nas etapas a seguir.

4.2.1.1. 1ª Etapa: Preparação do hidrogel de quitosana (CS)

A solução de quitosana foi preparada pela dissolução de 1,0 g do polímero em 100 mL de uma solução de ácido acético glacial a 1% V/V. Para a solubilização e homogeneização, a solução foi agitada magneticamente a 50°C por 2 horas. Depois de resfriada até a temperatura ambiente, a solução foi filtrada a vácuo por duas vezes. Em seguida, foi verificado o valor de pH desta solução, obtendo valor de 4,9, estando de acordo com Braga *et al.* (2009). Posteriormente, foram vertidos 25 mL da solução em placas de teflon e secas em estufa com circulação forçada de ar a 40°C por 24 horas, metodologia semelhante à descrita por Wang *et al.* (2007) e Depan *et al.* (2009).

4.2.1.2. 2ª Etapa: Preparação do hidrogel poli(álcool vinílico) (PVA)

A solução de PVA foi preparada pela dissolução de 1,0 g do polímero em 100 mL de água destilada, sob agitação magnética a 70°C por 2 horas. Após a solução ter sido resfriada até a temperatura ambiente, o pH foi medido e obtido valor igual a 2,8. Valor este aproximado ao reportado por Costa Júnior *et al.* (2009). Em seguida, foram vertidos 25 mL desta solução em placa de teflon, e secas em estufa com circulação forçada de ar a 40°C por 24 horas, metodologia adaptada de (Costa Júnior e Mansur, 2008).

4.2.1.3. 3ª Etapa: Preparação de hidrogéis CS/PVA

Após preparação das soluções de CS e PVA puros a 1% m/V, diferentes proporções da solução de CS foram adicionadas à solução de PVA, para obter as razões V/V de CS/PVA de 0:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 e 1:0, respectivamente, sendo, então, homogeneizadas sob agitação magnética por 15 minutos. Em seguida, verificou-se o valor de pH para cada composição, onde um valor em torno de $(4,1 \pm 0,5)$ foi obtido, estando de acordo com o resultado de Costa Júnior *et al.* (2009). Posteriormente, foram vertidos 25 mL das soluções em placas de teflon e secas em estufa com circulação forçada de ar a 40°C por 24 horas para secagem e formação dos filmes de hidrogéis.

Os hidrogéis preparados foram identificados por meio da notação: CS/PVA (X:Y), sendo X e Y referentes a proporção em volume de CS e PVA na mistura, respectivamente.

4.2.1.4. 4ª Etapa: Preparação de hidrogéis CS/PVA com adição de argila bentonita

Após a preparação das soluções de CS/PVA em diferentes proporções, conforme descrito no item anterior (3ª etapa), foi adicionado, lentamente, 1% em massa de argila bentonita (AN), na solução polimérica de CS/PVA e submetida à agitação magnética por um período de 30 minutos à temperatura ambiente. A concentração em massa de argila bentonita na solução precursora foi de 1% em relação à massa total de polímero (CS + PVA). Em seguida, volumes equivalentes a 25 mL de solução foram vertidos em placas de teflon e secas em estufa com circulação forçada de ar a 40°C por 24 horas até secagem da solução e obtenção dos filmes de hidrogéis (CS/PVA + 1%AN).

Diferentes composições de filmes de hidrogéis contendo argila bentonita foram identificadas por meio da notação: CS/PVA (X:Y) + 1%AN.

4.2.1.5. 5ª Etapa: Preparação de hidrogéis CS/PVA contendo fármaco

Após preparação das soluções de CS/PVA em diferentes proporções conforme descrito acima, na 3ª etapa, foram adicionados 10% do fármaco Ibuprofeno

(IBU), em relação à massa total de polímero, ficando sob agitação magnética por um tempo de 30 minutos à temperatura ambiente. O fármaco foi diluído em 0,5 mL de água destilada sob agitação manual. Em seguida, as soluções poliméricas contendo o IBU foram vertidas em placas de teflon e secas em estufa a 40°C por 24 horas para secagem e formação dos filmes de hidrogéis (CS/PVA + 10%IBU).

4.2.1.6. 6ª Etapa: Preparação de hidrogéis CS/PVA contendo argila bentonita e fármaco

Após preparação das soluções de CS/PVA em diferentes proporções + 1%AN, descrito anteriormente (4ª etapa), foram adicionados 10% em massa de Ibuprofeno, permanecendo sob agitação magnética por 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, 25 ml das soluções foram vertidas em placas de teflon e secas em estufa a 40°C por 24 horas para secagem e formação dos filmes de hidrogéis (CS/PVA + 1%AN + 10%IBU).

4.3. Caracterização das Amostras

4.3.1. Avaliação Qualitativa

O aspecto visual das diferentes composições de hidrogéis foi realizado, levando-se em conta a solubilidade, miscibilidade e segregação de fases. Além disso, a espessura dos filmes de hidrogéis também foi avaliada usando um medidor de espessura da marca Starrett, modelo 3015MA com precisão de 0,01 mm. O valor de espessura foi obtido a partir de uma média de 6 pontos para cada composição conforme representação esquemática ilustrada na Figura 8.

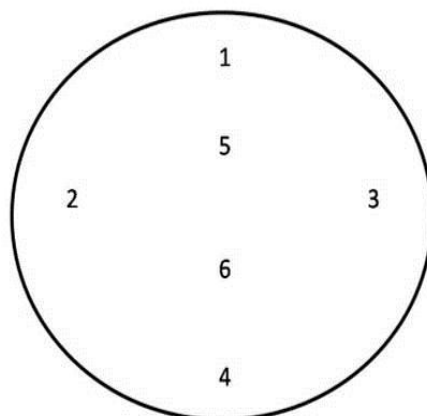


Figura 8 - Representação esquemática da medida de espessura dos filmes.

4.3.2. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados à temperatura ambiente usando um espectrofotômetro, modelo Vertex 70 da Bruker com varredura de 4000 a 400 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} , com número de varreduras de 64, realizado em ATR com cristal de diamante e prisma ZnSe. As amostras de argila bentonita e fármaco foram caracterizadas sob a forma de pó, enquanto que os hidrogéis nas diferentes composições foram analisadas sob a forma de filmes. As análises foram realizadas no Laboratório de Síntese de Materiais Cerâmicos (LabSMaC) da UFCG.

4.3.3. Difratometria de Raios X

As análises de difratometria de raios X foram conduzidas à temperatura ambiente em um difratômetro XRD-7000 da Shimadzu, utilizando radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), tensão de 40 kV e uma corrente de 30 mA. As amostras de hidrogéis contendo argila bentonita foram examinadas no intervalo de 2θ entre $1,0^\circ$ e 12° e fenda de $0,5^\circ$, velocidade de varredura de $1^\circ/\text{min}$, bem como usando intervalo de 2θ entre 5° e 60° com fenda de $1,5^\circ$, com velocidade de varredura de $2^\circ/\text{min}$. As amostras de hidrogéis com e sem Ibuprofeno (IBU) assim como o próprio IBU puro foram analisadas com 2θ variando de 5° a 60° e velocidade de varredura de $2^\circ/\text{min}$ e fenda de $1,5^\circ$. A argila natural (AN) foi analisada sob a forma de pó em um intervalo de 2θ entre $1,5^\circ$ e 30° e velocidade de varredura de $2^\circ/\text{min}$, usando fenda $1,5^\circ$. O espaçamento basal (001) da argila natural assim como da argila incorporada nos

hidrogéis CS/PVA nas diferentes composições com e sem a presença de fármaco foi determinado conforme Lei de Bragg (Equação 2) (Utracki, 2002).

$$d_{(001)} = \frac{n\lambda}{2\sin\theta} \quad (2)$$

Onde:

d_{001} é a reflexão basal do plano (001) do argilomineral montmorilonita na argila em (nm);

n é 1;

λ é o comprimento de onda da radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$);

θ é o ângulo do pico referente à reflexão basal (001) da montmorilonita em ($^\circ$).

As análises de DRX foram realizadas no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTBIO) da UFCG.

4.3.4. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises por DSC foram realizadas no equipamento DSC 8000/8500 Perkin Elmer, onde as amostras foram acondicionadas em cadinho de alumínio, temperatura variando de 25 a 250 $^\circ\text{C}$, taxa de aquecimento de 10 $^\circ\text{Cmin}^{-1}$ e atmosfera de nitrogênio com fluxo de gás de 50 mLmin^{-1} , sendo usada massa de aproximadamente 5 mg. Todos os hidrogéis foram analisados sob a forma de filmes. As análises de DSC foram realizadas no CERTBIO/UFCG.

O grau de cristalinidade (X_c) para CS e PVA puros, assim para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, foi calculado a partir da entalpia de fusão da amostra, obtida no primeiro aquecimento de acordo com a Equação (4) (Willcox *et al.*, 1999). A variação de entalpia de fusão do PVA (80% grau de hidrólise) 100% cristalino é de 138 J/g (Silva, 2007).

$$X_c(\%) = \left[\frac{\Delta H_f}{\Delta H_f^0 \cdot W_a} \right] * 100 \quad (4)$$

onde: ΔH_f^0 - variação de entalpia de fusão do PVA 100% cristalino e ΔH_f - entalpia de fusão da amostra em análise e W_a é a fração em massa do PVA na mistura.

4.3.5. Análise Termogravimétrica (TG/DTG)

As análises termogravimétricas foram conduzidas num equipamento DTG-60H Shimadzu, usando os seguintes parâmetros: taxa de aquecimento $10\text{ }^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$; atmosfera de nitrogênio com fluxo de gás de 50 mLmin^{-1} , temperatura variando de 25 a 700°C , cadinho de alumina e massas em torno de 5,0 mg. As amostras de argila e do fármaco Ibuprofeno foram analisadas sob a forma de pó, enquanto que os hidrogéis foram analisados sob a forma de filmes. As análises foram realizadas no Laboratório de Solidificação Rápida (LSR) da UFPB.

4.3.6. Ângulo de Contato

O ângulo de contato para as diferentes composições de hidrogéis foi medido, usando o goniômetro Ramé-Hart 190 CA. O ângulo foi medido usando o método da gota estática, com volume em torno de $50\text{ }\mu\text{L}$ depositada sobre a superfície do hidrogel com micro seringa. Todas as fotos foram realizadas dentro do tempo máximo de 1 minuto usando uma câmera digital SAMSUNG® Digimax V4000 (Júnior, 2008). Devido à rápida variação do ângulo de contato com o tempo, foram tomadas nove medidas para cada amostra.

As análises foram realizadas à temperatura de $(20 \pm 0,5)\text{ }^{\circ}\text{C}$, umidade relativa do ar de 60%, usando soro fisiológico com pH de 6,84 e PBS com pH de 7,2. Essas análises foram realizadas no CERTBIO/UFCG.

4.3.7. Ensaio de Intumescimento

O grau de intumescimento (G_i) dos filmes de hidrogéis foi avaliado pela imersão das referidas amostras em solução de PBS e em água destilada de acordo com método descrito por Pal e Pal (2006). As amostras dos hidrogéis com dimensão $(2 \times 2)\text{ cm}^2$, foram previamente pesadas para determinação da massa inicial (M_s). Após a pesagem, foram imersas em 50 ml de água destilada (pH 6,05) e em PBS (pH 7,2) por períodos de 1, 2 e 3 horas. Após cada intervalo, os hidrogéis foram retirados da solução em análise e secos com papel absorvente para retirada do excesso de solução e logo pesados, obtendo-se a massa úmida (M_u). O ensaio de intumescimento foi realizado em triplicata. O grau de intumescimento (G_i) foi avaliado

como o ganho percentual em massa das amostras úmidas e foi calculado através da Equação 5. As análises foram realizadas no Laboratório Nanopol da UFCG.

$$G_i = \left(\frac{Mu - Ms}{Ms} \right) * 100 \quad (5)$$

Onde:

G_i é o grau de intumescimento (%);

Ms é a massa inicial da amostra, antes do intumescimento (g);

Mu é a massa úmida da amostra, após o intumescimento (g).

4.3.8. Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível (UV-Vis)

O estudo da liberação do fármaco Ibuprofeno, *in vitro*, incorporado nos filmes de CS e PVA, assim como nas diferentes composições de hidrogéis CS/PVA com e sem a presença de argila, foi adaptado da metodologia reportada por Depan *et al.* (2009).

O espectrofotômetro na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) foi utilizado para montagem da curva de calibração e determinação da taxa de liberação do fármaco. O método desenvolvido na confecção da curva de calibração foi adaptado de estudos realizados pelo grupo de pesquisa do Laboratório Nanopol da UFCG (Barbosa *et al.*, 2018).

Em resumo, foi preparada uma solução mãe na concentração de 100 µg/mL de Ibuprofeno em solução salina tampão fosfato PBS (pH 7,2). Desta solução, foram preparadas, por diluição em PBS, soluções nas concentrações de 50, 40, 30, 20, 10 e 5 µg/mL, as quais tiveram seus espectros determinados num espectrofotômetro UV-Vis da Perkim Elmer, modelo Lambda 35, apresentando pico de absorbância máximo em $\lambda = 222$ nm (Marques, 2011; Dziadkowiec *et al.*, 2017).

Em seguida, foi plotado um gráfico (Figura 9) com os valores de absorbância em $\lambda = 222$ nm versus a concentração correspondente. Posteriormente, a curva foi linearizada e a partir da linearização da curva de absorbância, a concentração de Ibuprofeno em µg/mL liberado dos sistemas estudados, pôde ser quantificada através da Equação da reta (6) mostrada abaixo.

$$Abs = K_1 * C + K_0 \quad (6)$$

Onde:

Abs - valores de absorvância em $\lambda = 222 \text{ nm}$;

C - concentração do Ibuprofeno em $\mu\text{g/mL}$;

K_1 - coeficiente angular da reta;

K_0 – intercepto.

Portanto, o coeficiente de correlação (R^2) foi de 0,9994, significando que 99,94% da variação total em torno da média é explicada pela regressão linear. Logo, as soluções preparadas, dentro do intervalo especificado, apresentaram leituras de absorção diretamente proporcionais à concentração, corroborando com o critério descrito pela norma na RE 899/2003 ANVISA (Brasil, 2003), que determina um coeficiente de correlação mínimo de $R^2 = 0,99$ do analítico, confirmando a linearidade do método.

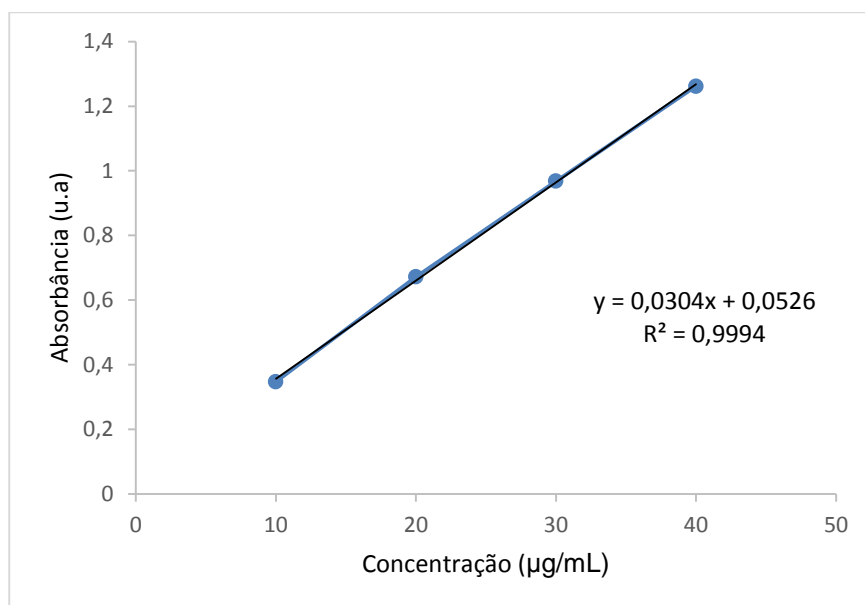


Figura 9 - Curva de calibração do Ibuprofeno em PBS pH 7,2 ($\lambda = 222 \text{ nm}$).

A concentração de Ibuprofeno liberada dos filmes de CS e PVA, assim como das diferentes composições de hidrogéis com e sem a presença de argila, em solução tampão fosfato - PBS 0,1M (pH 7,2), foi determinada por medida direta da absorvância em $\lambda = 222 \text{ nm}$. Cada hidrogel foi inicialmente pesado, em seguida, sua borda foi retirada e pesada separadamente. Após estas pesagens, o hidrogel sem

borda foi cortado em quatro quadrantes, e estes foram imersos em 250 mL de PBS, utilizado como meio de diluição, e mantidos em contínua agitação (100 rpm) a temperatura de 37°C em uma incubadora Shake, modelo IKA-KS4000i. Para avaliar o percentual de Ibuprofeno liberado dos hidrogéis, uma alíquota de aproximadamente 3 mL do sistema foi retirada após intervalos de tempos pré-determinados que totalizaram uma análise com duração de 79 horas para, então, serem analisadas no espectrofotômetro UV-Vis. Após a retirada de cada alíquota para ser quantificada, a mesma era repostada a sua solução de origem, a fim de se manter o volume inicial (250 mL). Esta análise foi realizada em triplicata.

4.3.9. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As superfícies dos hidrogéis de CS e PVA, assim como das diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, antes e após o ensaio de liberação do fármaco, foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV). Para realização das análises, as amostras foram recobertas com uma fina camada de ouro variando de 30 a 50 nm de espessura, utilizando um metalizador Emitech K550X. Em seguida, as superfícies foram analisadas no equipamento modelo SSX-550 da Shimadzu, através do sinal gerado pelos elétrons secundários sob vácuo, com corrente de 0,15 nA, tensão de aceleração de 10 kV. As análises foram conduzidas no Laboratório de Caracterização de Materiais da UFCG.

4.3.10. Ensaio de Degradação *In Vitro*

O ensaio de degradação *in vitro* dos hidrogéis CS/PVA (1:4), sem e com a presença de argila e IBU, foi realizado em meio tampão adaptado do método reportado por Gontard *et al.* (1993). Inicialmente, foi determinada através de pesagem, a massa seca dos hidrogéis, usando estufa a 70°C por 2 horas. Em seguida, as amostras foram cortadas em quadrados de dimensão (2 x 2) cm², pesados e imersos em 50 mL de solução tampão fosfato (pH 7,2) e mantidos sob agitação lenta a 27°C em Incubadora Shaker, modelo KS4000i Control, da Orbital IKA, por todo o período de tempo estipulado para o ensaio. Após cada período, cada solução foi filtrada e o material retido foi seco em estufa a 70°C por 24 horas e pesado

para determinação da quantidade de matéria seca não solubilizada. Os ensaios foram realizados em triplicata durante o período de 1, 7 e 14 dias. Para diminuir o erro na pesagem, cada amostra foi pesada quatro vezes. A perda de massa foi então calculada usando a Equação 7.

$$Pm (\%) = \frac{mi-mf}{mi} * 100 \quad (7)$$

Onde:

Pm é percentual em massa depois da degradação;

mi = massa da amostra seca antes do ensaio (mg);

mf = massa seca não solubilizada após o ensaio de degradação (mg).

4.3.11. Ensaio de Tração

O ensaio de tração foi conduzido de acordo com a norma ASTM D 882 (2002) em uma máquina universal de ensaio DL 10000 da Emic, utilizando uma célula de carga de 20 Kgf e velocidade de deslocamento de 5 mm/min. Este ensaio foi realizado à temperatura ambiente, 23 ± 1 °C, para avaliar a tensão máxima (TM), alongamento na ruptura (%) e módulo de elasticidade (ME). Foram ensaiados oito amostras de cada composição de hidrogel. Os dados de tração foram resultados médios de aproximadamente quatro amostras. As amostras de formato retangular com dimensões de largura 10 mm, espessura de 0,05 mm e comprimento útil de 50 mm, foram empregados no teste de tração conforme especificado pela norma citada acima. As análises foram conduzidas no Laboratório de Caracterização de Materiais da UFCG.

O módulo de elasticidade (E) foi calculado a partir da Equação 8.

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (8)$$

Onde:

E é o módulo de elasticidade (MPa);

ε é a deformação à ruptura (%);

σ tensão máxima de tração (MPa).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

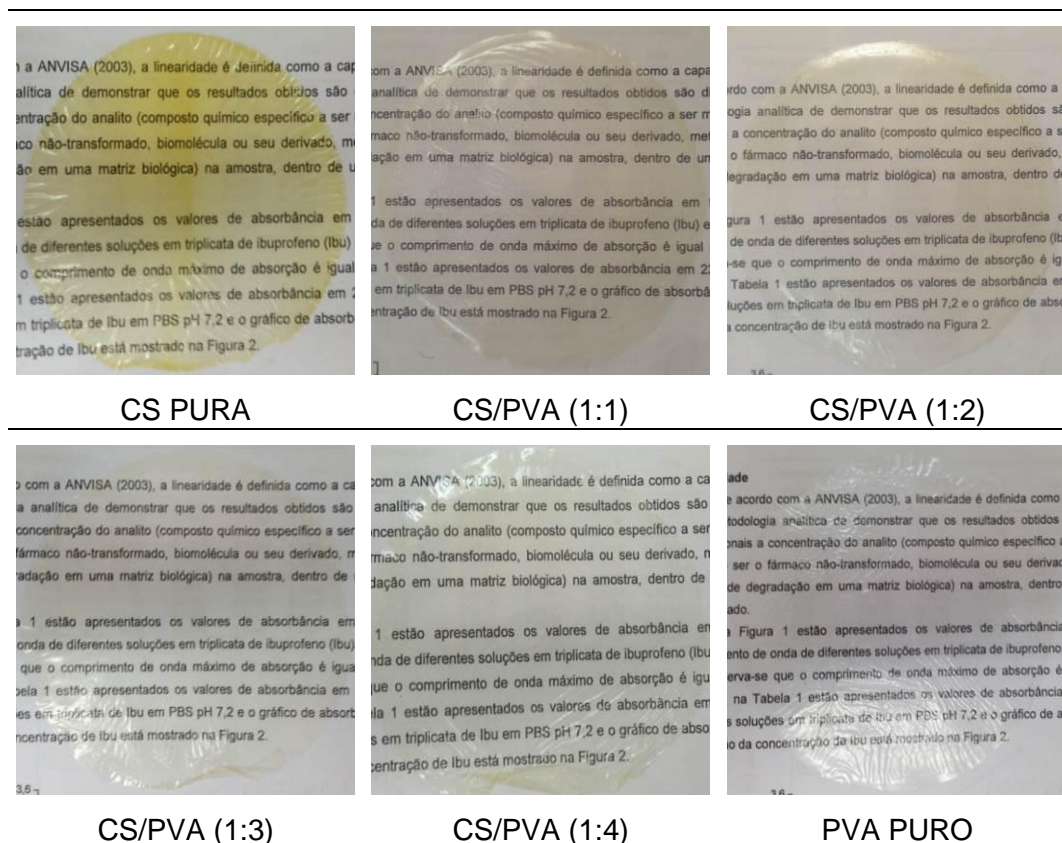
5.1. Avaliação Qualitativa

5.1.1. Aspecto Visual

De forma geral, os hidrogéis obtidos pelo método descrito no item 4.2, apresentaram macroscopicamente, coloração clara, boa transparência, aspecto homogêneo conforme pode ser observado nas Tabelas de 1 a 4, além de flexibilidade.

Na Tabela 1, estão expostas as imagens dos hidrogéis de quitosana (CS) e (PVA) puros, assim como das diferentes composições CS/PVA. É possível observar a diferença na coloração entre a quitosana pura, que se apresenta bastante amarelada em relação ao PVA puro com excelente propriedade óptica de transparência à luz visível, incolor.

Tabela 1 - Imagens das composições de hidrogéis CS e PVA puros, assim como das diferentes composições CS/PVA.



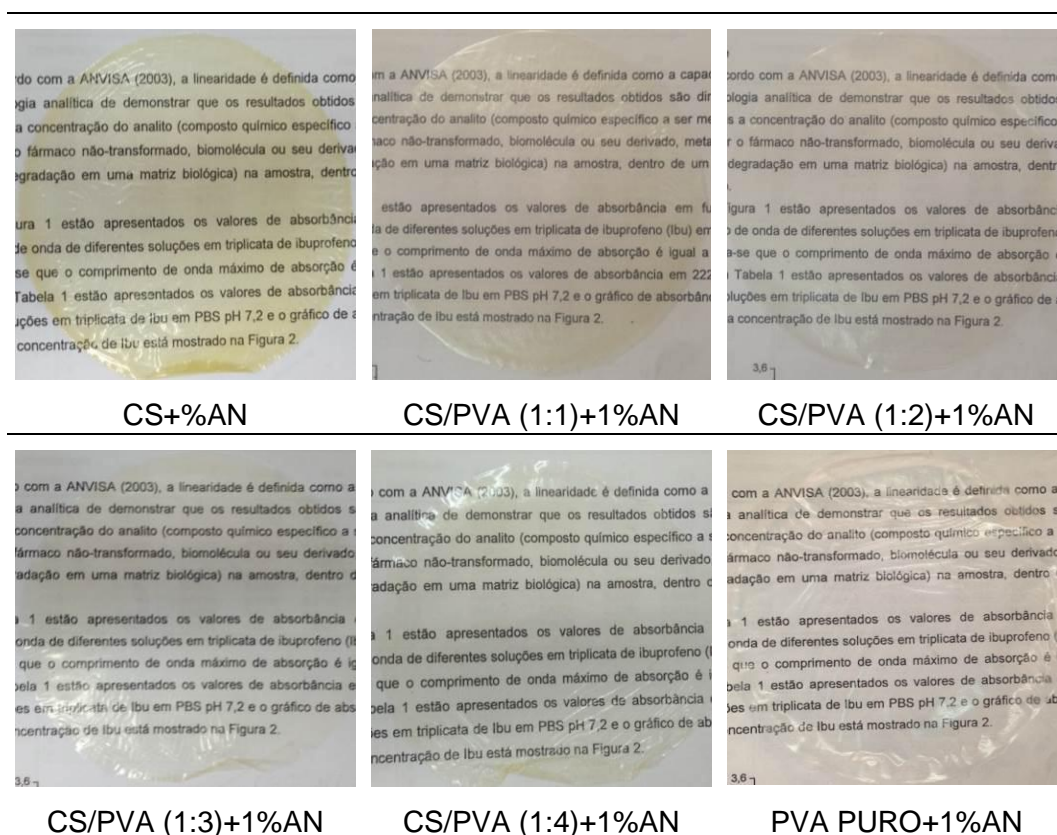
A coloração amarelada da quitosana deve-se às propriedades físico-químicas reportadas no Certificado de Análises do fornecedor Polymar (2013) (Anexo 5), onde o pó de cor creme apresenta-se, quando em solução de ácido acético a 1%, cor variando de amarelo a creme. Tal propriedade foi observada durante a preparação da solução de quitosana, assim como após a formação do filme de hidrogel (CS pura) conforme ilustrado na Tabela 1, diferentemente dos demais hidrogéis CS/PVA. Por outro lado, observa-se que à medida que o PVA está presente na composição CS/PVA, ocorre uma diminuição do índice de coloração amarelada, aproximando-se da transparência óptica característica do PVA puro. Evidência desse fato pode ser melhor visualizada nas composições CS/PVA (1:3) e (1:4), respectivamente (Tabela 1). Tal aspecto já pode ser evidenciado no decorrer da preparação e após formação dos filmes de hidrogéis por uma simples inspeção visual. É possível observar também durante a preparação a homogeneidade, solubilidade, miscibilidade para todas as composições de hidrogéis, corroborando com os resultados obtidos por Costa Jr. (2008).

Na Tabela 2, estão exibidas as composições CS/PVA com a presença de argila, onde se observa que a coloração dos hidrogéis se apresentou um pouco diferente das composições sem argila conforme Tabela 1.

Como observado na Tabela 2, a quitosana era a responsável por conferir coloração amarelada nos diferentes hidrogéis, especialmente, CS pura além das composições CS/PVA (1:1) e (1:2) onde certo grau de amarelamento ainda foi possível de ser observado. Considerável redução no índice de amarelamento era ainda mais perceptível macroscopicamente, quando teores elevados de PVA na proporção (1:3) e (1:4) CS/PVA, respectivamente, estavam presentes nas composições, conforme reportado acima. Contudo, ao se observar a Tabela 2, percebe-se nesse caso que a introdução de argila favoreceu numa diminuição do índice de amarelamento para as diferentes composições de CS/PVA. Considerável redução desse índice se deu, especialmente, para o hidrogel de CS+1%AN. Tal fato se deve possivelmente a um melhor grau de dispersão dos silicatos em camada na quitosana em virtude talvez da afinidade entre ambos os componentes. É possível observar também uma boa distribuição e dispersão dos silicatos ao longo de cada filme de hidrogel.

Tal comportamento se deve a presença de fortes interações existentes entre o polímero e a argila que favorece a esfoliação e a dispersão uniforme dos silicatos em camada ao longo da matriz polimérica. Segundo Sánchez *et al.* (2004), isto acontece porque os silicatos possuem em sua estrutura grupos hidroxílicos polares que são compatíveis com os polímeros contendo grupos funcionais polares. Essa transparência se deve também às pequenas dimensões dos silicatos em camada para evitar o espalhamento de luz (Ray; Okamoto, 2003).

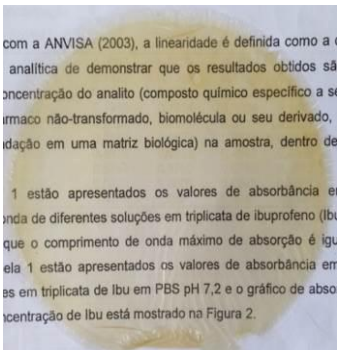
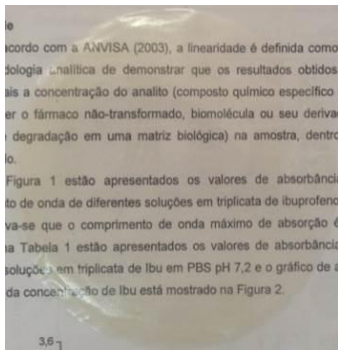
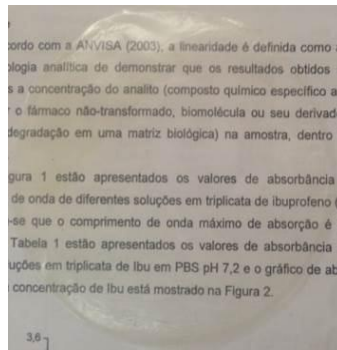
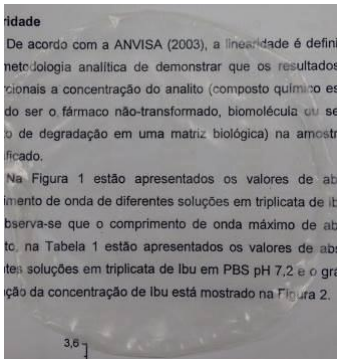
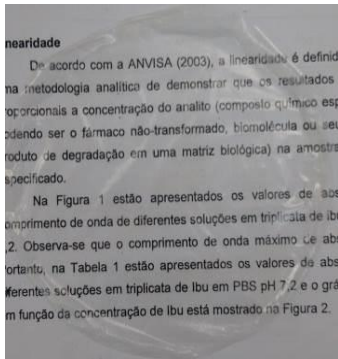
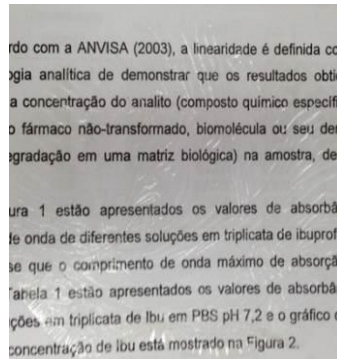
Tabela 2 - Imagens dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como das diferentes composições CS/PVA contendo argila (AN).



Na Tabela 3, estão apresentadas as imagens das composições CS/PVA na presença do fármaco Ibuprofeno. Em geral, observa-se para todas as composições contendo fármaco, com exceção do hidrogel PVA+10%IBU, certo grau de amarelamento, semelhante ao observado no aspecto visual dos hidrogéis exibidos na Tabela 1. Diminuição do grau de amarelamento foi notada quando teores elevados de PVA estavam presentes nas diferentes composições CS/PVA+10%IBU, conferindo maior grau de transparência à luz visível, característica da propriedade óptica do

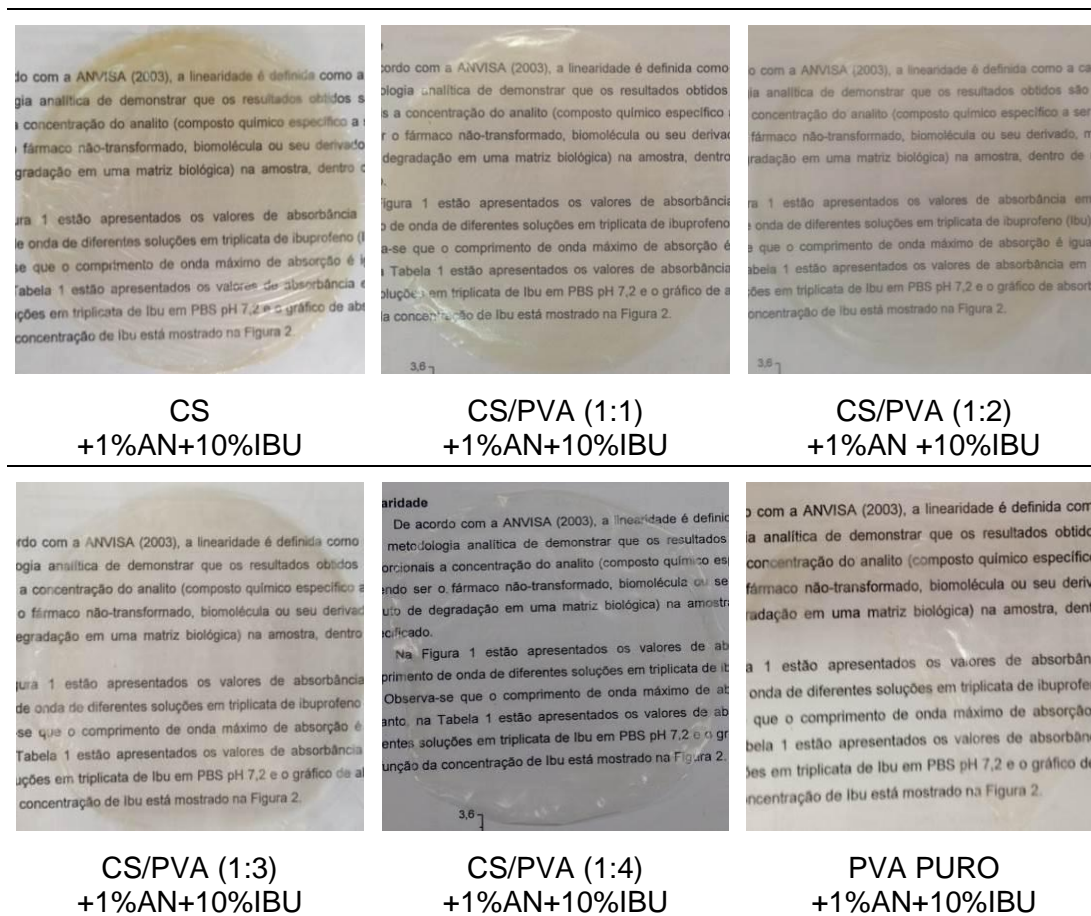
próprio PVA puro (incolor/transparente). Tal amarelamento pode ainda ser atribuído à própria coloração da quitosana usada nesse estudo.

Tabela 3 - Imagens dos hidrogéis CS e PVA puros + 10% IBU, assim como das diferentes composições CS/PVA + 10%IBU.

		
CS PURA+10%IBU	CS/PVA (1:1)+10%IBU	CS/PVA (1:2)+10%IBU
		
CS/PVA (1:3)+10%IBU	CS/PVA (1:4)+10%IBU	PVA PURO+10%IBU

A Tabela 4 apresenta imagens dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como CS/PVA com a adição de fármaco Ibuprofeno e argila bentonita. É possível perceber semelhança quanto ao aspecto visual desses hidrogéis contendo Argila + Ibuprofeno com relação aos hidrogéis contendo apenas Ibuprofeno (Tabela 3). Nota-se mais uma vez que a argila e o fármaco não alteraram a coloração dos hidrogéis estudados, assim como apresentaram bom grau de dispersão e distribuição ao longo da matriz de hidrogel, respectivamente, não impedindo a passagem do feixe de luz visível pelo filme, apresentando-se em geral transparentes. A coloração um pouco amarelada deve-se ainda a presença da quitosana nessas diferentes composições conforme reportada na Tabela 1 anterior.

Tabela 4 - Imagens dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como das diferentes composições CS/PVA, contendo argila e fármaco Ibuprofeno.



5.1.2. Espessuras dos Filmes de Hidrogéis

Os resultados referentes às medidas de espessuras dos filmes de hidrogéis estão apresentados na Tabela 5.

Em geral, os filmes apresentaram-se com espessuras variando entre 25 e 75 μm . Variação essa relacionada à concentração e número de componentes envolvidos na formação do filme de hidrogel.

Analisando as espessuras dos hidrogéis presentes na Tabela 5, tem-se que a quitosana pura apresentou uma espessura média de $(38,3 \pm 11,3) \mu\text{m}$ e o PVA puro uma média de $(27,5 \pm 5,22) \mu\text{m}$. Contudo, os hidrogéis CS/PVA nas diferentes proporções obtiveram espessuras variando de 25 a 38 μm e média em torno de $(31,03 \pm 7,11) \mu\text{m}$. Esse valor foi semelhante à média da espessura de ambos os hidrogéis, CS e PVA puros, ficando em torno de $(33 \pm 8,25) \mu\text{m}$.

Tabela 5 - Espessuras dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como das diferentes composições CS/PVA.

AMOSTRAS	MÉDIA	AMOSTRAS	MÉDIA
CS Pura	38,3 ± 11,3	CS + 1%AN	58,3 ± 7,5
CS/PVA (1:1)	25,8 ± 8,6	CS/PVA (1:1)+1%AN	48,3 ± 9,8
CS/PVA (1:2)	36,7 ± 16,3	CS/PVA (1:2)+1%AN	62,5 ± 4,2
CS/PVA (1:3)	30,8 ± 5,8	CS/PVA (1:3)+1%AN	52,3 ± 9,7
CS/PVA (1:4)	30,8 ± 13,7	CS/PVA (1:4)+1%AN	66,7 ± 8,2
PVA Puro	27,5 ± 5,2	PVA +1%AN	47,5 ± 10,4
AMOSTRAS	MÉDIA	AMOSTRAS	MÉDIA
CS +10%IBU	35,8 ± 5,8	CS +1%AN+10%IBU	51,7 ± 5,2
CS/PVA (1:1)+10%IBU	45,8 ± 5,8	CS/PVA (1:1)+1%AN+10%IBU	55,0 ± 6,3
CS/PVA (1:2)+10%IBU	55,0 ± 8,3	CS/PVA (1:2)+1%AN+10%IBU	57,5 ± 4,2
CS/PVA (1:3)+10%IBU	35,0 ± 8,3	CS/PVA (1:3)+1%AN+10%IBU	56,7 ± 6,1
CS/PVA (1:4)+10%IBU	38,3 ± 5,0	CS/PVA (1:4)+1%AN+10%IBU	54,2 ± 4,9
PVA + 10% IBU	29,2 ± 2,8	PVA+1%AN+10%IBU	74,2 ± 3,8

Observando os resultados (Tabela 5), é possível perceber que a presença de argila nas diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, levou a um aumento de espessura, variando de 48 a 67 μm e uma média em torno de $(57 \pm 7,8)$ μm quando comparada aos valores de espessura obtido para os hidrogéis contendo apenas CS/PVA. Aumento de aproximadamente 85% foi registrado para os hidrogéis contendo argila. Tal comportamento pode ser atribuído além do inchamento da argila na presença de ambos os polímeros, da intercalação dos polímeros nas lamelas da argila, aumentando consequentemente o espaçamento basal da mesma. Essa observação pode ser confirmada mediante uso da difratometria de raios X (DRX), a ser analisada mais adiante.

Na Tabela 5, é possível analisar que os valores de espessura dos hidrogéis CS/PVA contendo apenas o fármaco Ibuprofeno variou de 35 a 55 μm , atingindo uma média de $(43 \pm 6,85)$ μm . Por tanto, aumento em torno de 37% foi observado para os hidrogéis CS/PVA após incorporação de 10% de Ibuprofeno em relação aos hidrogéis CS/PVA. Tal aumento de espessura pode estar associado, além de ser um terceiro componente na mistura CS/PVA, ao impedimento estérico da molécula de fármaco quando incorporada no hidrogel.

Observa-se que os hidrogéis CS/PVA contendo 1%AN + 10% IBU obtiveram espessura média de $(56 \pm 5,38)$ μm e um aumento em torno de 80% em relação à espessura média dos hidrogéis CS/PVA (Tabela 5). Esse valor é maior (30%) do que o apresentado pelos hidrogéis CS/PVA contendo apenas Ibuprofeno (Tabela 5), porém similar ao valor médio obtido para os hidrogéis contendo apenas argila. Esse resultado demonstra que o aumento médio de espessura provocado nos hidrogéis CS/PVA contendo tanto argila quanto fármaco é proveniente talvez apenas da presença da argila. O efeito de inchamento da argila em diferentes composições de fluidos pode ser importante na modulação do perfil de liberação de fármaco a ser investigado por espectroscopia UV-Vis mais adiante.

Analisando as espessuras dos hidrogéis utilizados nesta pesquisa e comparando com curativos já existentes na literatura, tem-se um bom parâmetro para desenvolvimento destes hidrogéis com medidas adequadas para uso em curativos.

Entre os substitutos dérmicos tem-se um exemplo da pele de engenharia de tecidos denominada Integra[®] que trata-se de uma estrutura bilaminar constituída de colágeno bovino e condroitina-6-fosfato (componente dérmico), com superfície recoberta com uma lâmina sintética de silicone, que apresenta uma espessura de 100 μm (Yannas e Burke, 1980).

Outro exemplo de substituto cutâneo é o Biofill que é uma película de celulose pura, não oriunda de árvores ou plantas, obtida por biossíntese através de bactérias do gênero *Acetobacter*, e apresenta uma espessura média de 36 μm (Mayall *et al.*, 1990).

Em seus estudos, Nery *et al.* (2011) desenvolveram substituto dérmico monolaminar, passível de enxertia cutânea em um único tempo cirúrgico. Sua organização é tridimensional, composta por fibras de colágeno intactas, revestidas com elastina. A espessura da matriz dérmica é de 100 e 200 μm em suas formas de apresentação para comercialização.

Pode-se observar que as espessuras obtidas nos hidrogéis em estudo, estão compatíveis com as espessuras dos curativos já existentes.

No Apêndice 1, encontram-se discriminados todos os pontos usados para calcular a média das espessuras das diferentes composições de hidrogéis.

5.1.3. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho da CS e PVA puros, bem como, dos hidrogéis CS/PVA, estão apresentados na Figura 10.

No espectro da quitosana (CS pura) (Figura 10), observam-se bandas na faixa de 3650 a 3022 cm^{-1} , pertencentes à sobreposição das vibrações de estiramento dos grupos -OH e N-H . Em 2916 e 2872 cm^{-1} , tem-se vibrações de estiramento assimétrica e simétrica do grupo C-H alifático (Silva *et al.*, 2012b). A absorção em 1650 cm^{-1} estar associada às vibrações do grupo carbonila (-C=O) pertencente à amina primária (NHCOCH_3), devido à quitosana não ter sido completamente desacetilada conforme observado por Josué *et al.* (2000). E as vibrações do grupo amina protonada $\delta(\text{NH}_3^+)$ aparecem em 1555 cm^{-1} (Marchessault *et al.*, 2006). Tal aparição é proveniente do método usado para preparação dos filmes, uma vez que o efeito da protonação da amina funcionalizada em meios ácidos torna-se evidente. É possível observar que a protonação confere duas bandas de absorção no espectro de FTIR, ambas atribuídas aos grupos NH_3^+ como sendo deformação assimétrica que se sobrepõe a amina primária, em torno de 1650 cm^{-1} e outra banda em 1555 cm^{-1} pertencente à deformação simétrica do (δ_{NH_3}) (Darder *et al.*, 2003; Amaral *et al.*, 2005). Tal comportamento tem sido reportado por Branca *et al.* (2016) ao se analisar os grupos vibracionais NH e OH presentes na quitosana sob a forma de pó e filmes.

As deformações simétricas do grupo CH_3 estão presentes em 1416 e 1374 cm^{-1} (Mano *et al.*, 2003; Wang *et al.* 2004). A banda em 1310 cm^{-1} refere-se ao grupo (C-N). Bandas de absorção na faixa de 1160 a 890 cm^{-1} confirmam a estrutura sacarídea da quitosana (Darder *et al.*, 2003; Yuan *et al.*, 2010; Thakur *et al.*, 2016).

No espectro do PVA puro (Figura 10), observa-se na faixa de 3650 a 3000 cm^{-1} , uma banda alargada com máximo em 3299 cm^{-1} , atribuída à vibração de estiramento do grupo hidroxílico (O-H) presente no PVA. Em 2922 e 2858 cm^{-1} , tem-se o estiramento assimétrico e simétrico do grupo C-H alifático. A banda em torno 1730 cm^{-1} refere-se ao grupo carbonila $\nu(\text{C=O})$ pertencente aos grupos vinil acetato remanescente das unidades de repetição do PVA. Nesse estudo, empregou-se um PVA com 80% de grau de hidrólise, sendo que 20% dos grupos acetato permanecem não hidrolisados no material. Por esta razão tem-se o surgimento de tal banda de

absorção em 1730 cm^{-1} . Comportamento semelhante também tem sido reportado por Koosha *et al.* (2015).

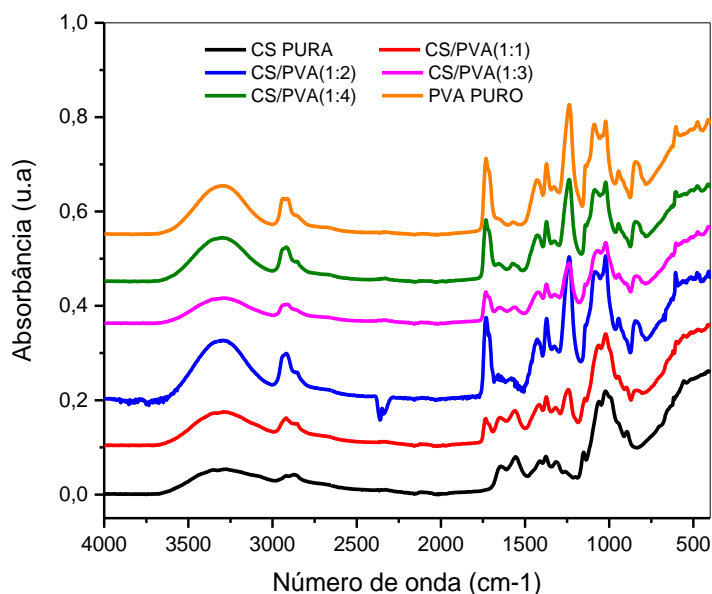


Figura 10 - Espectros de FTIR dos hidrogéis de CS e PVA puras e das diferentes composições CS/PVA.

A banda em 1430 cm^{-1} corresponde à deformação angular do grupo C-H (Yang *et al.*, 2004; Koosha *et al.*, 2015). A banda presente em 1367 cm^{-1} corresponde à deformação angular da estrutura (HC-R-CH_3) e em 1325 cm^{-1} caracteriza a deformação angular do grupo $\delta(\text{HO-C-OH})$. Em 1236 cm^{-1} , tem-se a vibração característica do estiramento assimétrico do grupo $\text{vas}(=\text{CO-C})$. Já em 1087 cm^{-1} , observa-se a vibração de estiramento referente à ligação $\nu(\text{C-O})\text{-C-OH}$. A vibração do grupo $\delta(\text{CH})\text{-CH}_2$ está presente em aproximadamente 940 cm^{-1} . Por fim, em 841 cm^{-1} corresponde a vibração $\nu(\text{C-C})$ (Costa Jr e Mansur, 2008; Koosha *et al.*, 2015).

Ao analisar os espectros de infravermelho dos hidrogéis CS/PVA nas diferentes proporções (Figura 10), observa-se a presença de bandas pertencentes aos dois polímeros na mistura (Figura 10). Observa-se um alargamento na banda de 3650 a 3000 cm^{-1} , normalmente atribuída à sobreposição de estiramentos dos grupos N-H da quitosana e grupos O-H presentes no PVA. Com o aumento do teor de PVA nos hidrogéis CS/PVA, observa-se em geral, um aumento na intensidade da banda em torno de 2920 cm^{-1} , característico do estiramento assimétrico do grupo -CH. Aumento em intensidade também foi observado para a banda em torno de 1730 cm^{-1} .

Esse efeito é condizente com o observado no espectro, tendendo a aumentar à medida que se incorpora teores elevados do polímero PVA, uma vez que o grupo C=O pertencente ao vinil acetato está presente no mesmo. Por outro lado, os grupos em 1650 e 1555 cm^{-1} pertencentes à quitosana, diminuíram de intensidade quando o teor de PVA foi aumentado na mistura CS/PVA. Um outro aumento em intensidade também foi observado em 1236 cm^{-1} , referente ao grupo $\nu_{\text{as}}(\text{=CO-C})$ quando o teor de PVA também foi maior na mistura. Outras bandas de absorção, no geral, também sofreram modificação na forma e intensidade com a mistura de ambos os polímeros, CS e PVA.

Comparando-se os espectros dos hidrogéis CS/PVA em diferentes composições (Figura 10), verifica-se que a presença de PVA interfere significativamente nas intensidades das bandas, ficando em evidência as bandas pertencentes ao PVA.

O espectro de infravermelho da argila natural (AN) está apresentado na Figura 11. Neste espectro, verifica-se a presença de uma banda em 3630 cm^{-1} associada às vibrações de estiramento do grupo estrutural hidroxílico Al-OH próprio da argila (Bora *et al.*, 2000; Madejová, 2003; Leite *et al.*, 2010). Em 3449 cm^{-1} , observa-se o estiramento do grupo O-H pertencente às moléculas de água livre e interlamelar e em 1640 cm^{-1} , outra banda relacionada à deformação angular do grupo H-O-H, referente à água adsorvida presente na montmorilonita (Madejová, 2003). Uma banda em 1035 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento fora do plano do Si-O.

Verificam-se também as bandas em 915 e 840 cm^{-1} , pertencentes às deformações dos grupos Al-Al-OH e Al-Mg-OH, respectivamente (Leite *et al.*, 2010). Tem-se duas bandas, em 522 e 464 cm^{-1} , associadas às camadas octaédricas de alumínio (Si-O-Al) e tetraédricas de silício (Si-O-Si), respectivamente (Xu *et al.*, 2009; Leite *et al.*, 2010).

Os espectros de infravermelho da CS e PVA puros, bem como, dos hidrogéis CS/PVA, contendo 1% em massa de argila, estão apresentados na Figura 12.

Através dos espectros exibidos na Figura 12, é possível avaliar o efeito da argila nas diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, tendo em vista que a argila foi usada nesse trabalho como candidata a agente reticulante.

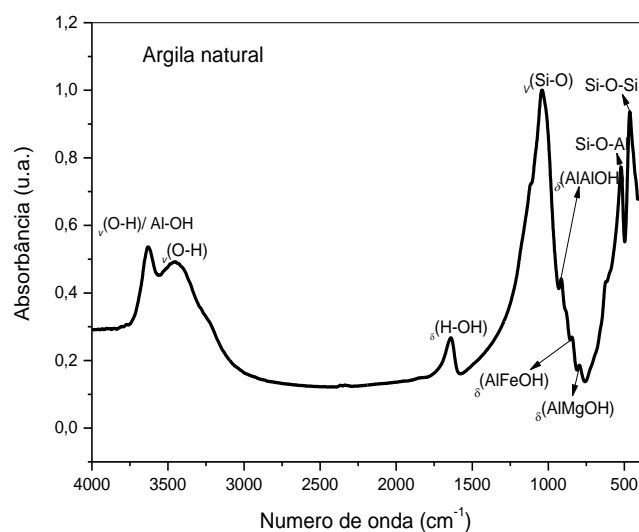


Figura 11 - Espectro de FTIR para a Argila natural (AN).

Analisando esses espectros (Figura 12), é possível perceber de uma forma geral, que as bandas de absorção para as diferentes composições de hidrogéis não foram alteradas macroscopicamente com a introdução de 1% em massa de argila, apresentando perfil semelhante ao observado nos espectros CS/PVA (Figura 10). Nesses espectros também não foi possível visualizar bandas vibracionais características dos silicatos em camada na mistura CS/PVA. Tal comportamento pode ter ocorrido devido à sobreposição dos modos vibracionais da argila pelas bandas dos respectivos polímeros uma vez que o teor de argila foi muito pequeno (1% em relação à massa total de polímero), impossibilitando talvez sua identificação. Desse modo, foi possível apenas identificar nos espectros de FTIR (Figura 12), as bandas de absorção pertencentes aos polímeros presentes nos hidrogéis em estudo, já discutidas acima. Mudanças visível no perfil dos espectros de FTIR (Figura 12) foi observada apenas para a composição CS+1%AN. Nesse espectro verificam-se modificações na forma e intensidade de todas as bandas de absorção pertencentes à quitosana pura (CS pura) com a incorporação da argila (Figura 12). Esse comportamento deve-se possivelmente a intercalação da quitosana nas camadas da argila, promovendo assim a formação de um bionanocompósito com estrutura parcialmente esfoliada. Essa intercalação pode ter sido favorecida devido à interação de grupos hidroxílicos (-OH) nas faces do silicato com os grupos amina protonados (NH_3^+) existentes nas cadeias da quitosana (Paluszkiwicz *et al.*, 2011). Comportamento semelhante tem sido

analisado também por (Thakur *et al.*, 2016). Esse tipo de morfologia será evidenciado por difratometria de raios X.

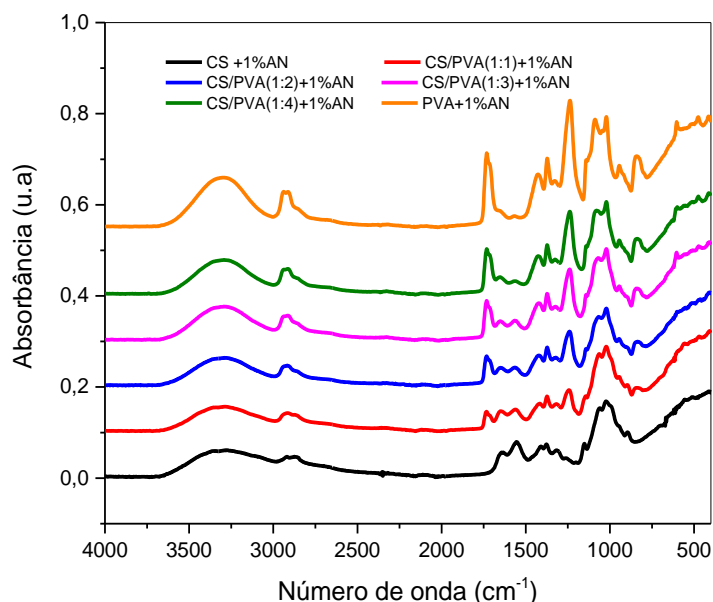


Figura 12 - Espectros de FTIR dos hidrogéis de CS e PVA puras e das diferentes composições CS/PVA

Visando modular o perfil de liberação das diferentes composições de hidrogéis, o fármaco escolhido para teste foi o Ibuprofeno (IBU), onde o espectro de FTIR desse fármaco está apresentado na Figura 13.

O espectro do Ibuprofeno (Figura 13) apresenta bandas características, sendo elas, de estiramento em 1720 cm^{-1} referente à carbonila $\text{C}=\text{O}$ característica do ácido carboxílico, o estiramento do C-H aromático em 3083 cm^{-1} , o estiramento do CH_3 em 2954 cm^{-1} e o estiramento do CH_2 em 2914 cm^{-1} (Bannach *et al.*, 2010). As bandas entre $1500\text{--}700\text{ cm}^{-1}$ referem-se ao anel aromático existente na estrutura do IBU (Sogias *et al.*, 2012; Abdeen e Salahuddin, 2013). Observa-se ainda a presença das bandas de vibração da ligação do grupo $\text{C}=\text{C}$ (aromático) em 1413 cm^{-1} . O estiramento assimétrico do grupo CH_3 está presente em 1323 cm^{-1} e a vibração da ligação C-H (aromático) em 780 cm^{-1} (Bulut, 2014; Sogias *et al.*, 2012).

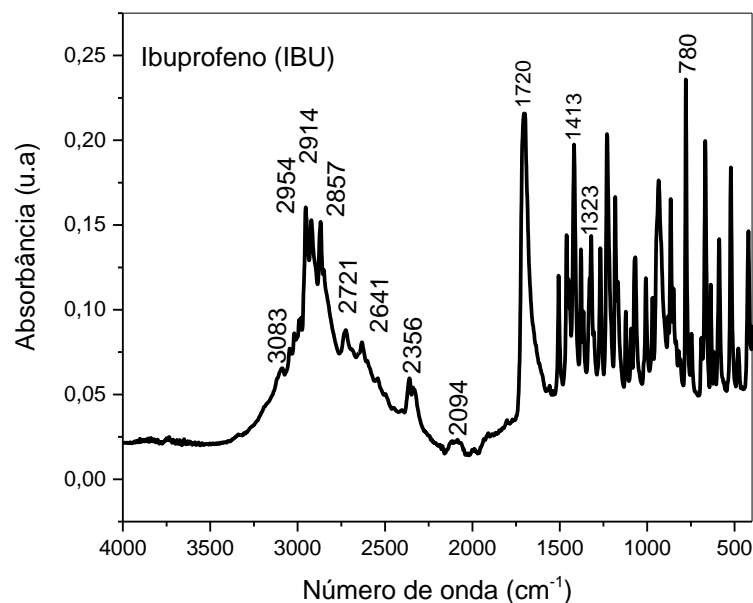


Figura 13 - Espectro de FTIR do fármaco Ibuprofeno (IBU).

Nos espectros de FTIR exibidos na Figura 14, é possível avaliar o efeito da incorporação do fármaco Ibuprofeno nas diferentes composições de hidrogéis. Contudo, as bandas características do IBU conforme mostradas na Figura 13, não estão evidentes nas composições CS, CS/PVA e PVA (Figura 14), mas percebe-se que a sua incorporação, influenciou na forma e intensidade das bandas para algumas composições discutidas a seguir.

De uma forma geral, observa-se que os perfis dos espectros de FTIR para as composições 1:1, 1:2 e 1:3 dos hidrogéis CS/PVA contendo 10% em massa de IBU, apresentaram comportamento semelhante aos exibidos nos espectros dos hidrogéis CS/PVA (Figura 10). Nesse caso, as bandas de absorção são similares às exibidas nos espectros dos polímeros puros, assim como na mistura das diferentes composições de hidrogéis CS/PVA (Figura 10), sugerindo que não ocorreram interações moleculares entre os componentes CS/PVA 1:1, 1:2 e 1:3 e o IBU (Figura 14). Fato similar também foi observado no trabalho de Sogias *et al.* (2012). Esses espectros também se apresentaram semelhantes aos dos hidrogéis CS/PVA contendo argila (Figura 12).

Por outro lado, alterações evidentes na forma e intensidade das bandas de absorção podem ser verificadas nos espectros dos hidrogéis CS + 10%IBU, PVA + 10%IBU e CS/PVA 1:4 + 10%IBU (Figura 14), respectivamente. Todas as bandas pertencentes à quitosana pura após incorporação do fármaco IBU diminuíram de

intensidade, principalmente, as bandas na faixa de $3650\text{-}3022\text{ cm}^{-1}$ (grupos OH e NH) presente na quitosana e a banda em torno de 2920 cm^{-1} (grupo C-H alifático). Tal fato sugere uma possível interação da quitosana com o fármaco IBU, favorecendo talvez numa boa dispersão do fármaco em nível molecular na matriz de quitosana. Segundo Qandil *et al.* (2009) quando ocorre a formação de interações eletrostática entre o fármaco e a quitosana, a banda do grupo carbonila (C=O) pertencente ao Ibuprofeno, deixa de ser observada na mistura, sugerindo a formação de um complexo iônico CS+IBU.

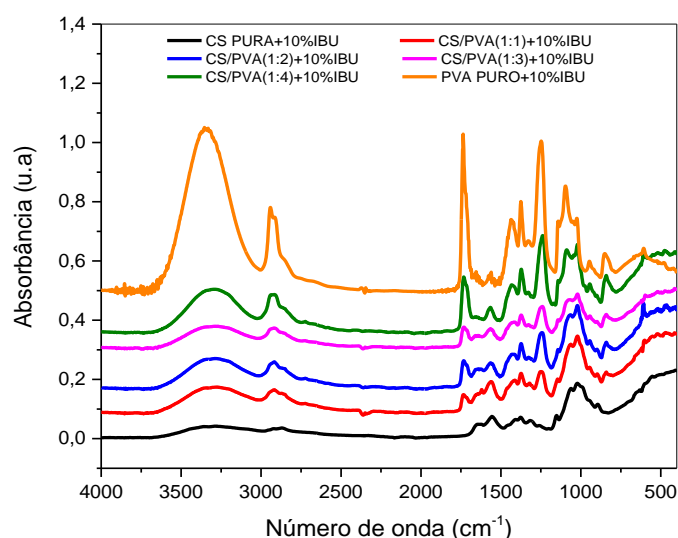


Figura 14 - Espectros de FTIR dos hidrogéis CS e PVA puras e das diferentes composições CS/PVA. contendo 10%IBU.

Comportamento contrário foi observado para os espectros das composições PVA + 10%IBU e CS/PVA 1:4 + 10%IBU (Figura 14), respectivamente, onde pode-se observar que as bandas de modo geral, aumentaram de intensidade com a incorporação do fármaco IBU, sugerindo, possivelmente que teores elevados de PVA promovam maior afinidade química e estrutural com as moléculas do fármaco Ibuprofeno, aumentando consequentemente sua absorbância.

Nos espectros ilustrados na Figura 15, observa-se o efeito de ambos os componentes, argila e IBU, nas diferentes composições de hidrogéis. Nota-se de forma geral, que a inserção do fármaco IBU e da argila nas diferentes composições de hidrogéis, provocou um discreto aumento na intensidade das bandas de absorção quando comparado a dos espectros de hidrogéis contendo apenas argila (CS, CS/PVA, PVA contendo AN, (Figura 12). Por outro lado, mudança significativa em

relação ao PVA puro foi observada no perfil do espectro de FTIR do PVA puro quando ambos os componentes (AN + IBU)(PVA+1%AN + 10%IBU) foram incorporados no hidrogel, provocando redução significativa na intensidade das mais variadas bandas de absorção. Tal efeito indica uma possível interação entre os componentes, bem como uma intercalação nas lamelas da argila (Kevadiya *et al.*, 2012). Tal fato será melhor observado por Difractometria de Raios X. Poucas mudanças foram observadas quando comparadas aos perfis dos espectros de hidrogéis contendo apenas IBU (Figura 14), com notável diferença apenas no espectro do PVA puro contendo IBU (PVA+10%IBU, cujo comportamento já foi discutido anteriormente.

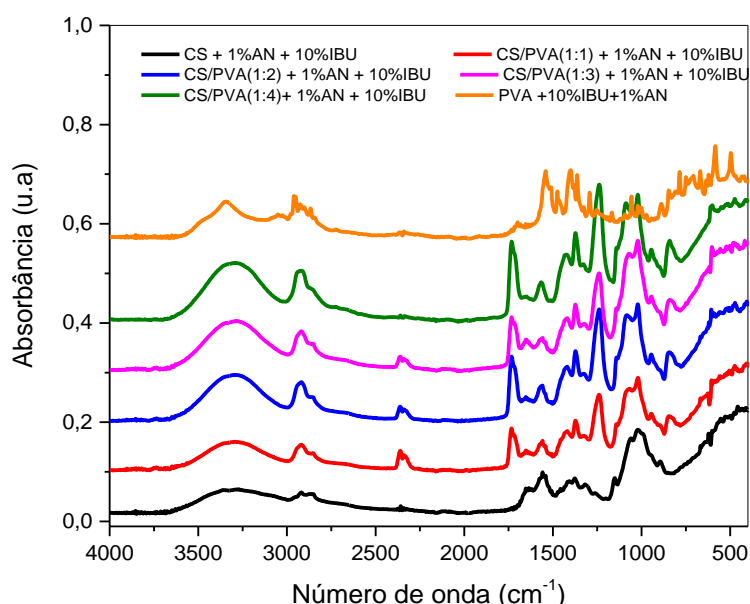


Figura 15 - Espectros de FTIR dos hidrogéis CS e PVA puras e das diferentes composições CS/PVA. contendo 10%IBU. contendo 1%AN.e 10%IBU.

5.1.4. Difractometria de Raios X (DRX)

No difratograma de raios X da CS pura presente na Figura 16, observa-se a presença de um discreto ombro com máximo em $2\theta \sim 9^\circ$ correspondente à fase amorfa da quitosana originada pela presença aleatória dos grupos amino $-NH_2$ ao longo da estrutura química da mesma. Verifica-se também a presença de um outro ombro bastante alargado na faixa de 10 a 37° , com máximo em $2\theta = 21,8^\circ$, pertencente ao plano (110), que caracteriza a fase cristalina da quitosana (Baskar e Sampath Kumar, 2009; Chaves *et al.*, 2009; Costa Júnior *et al.*, 2009; Fiori *et al.*, 2014).

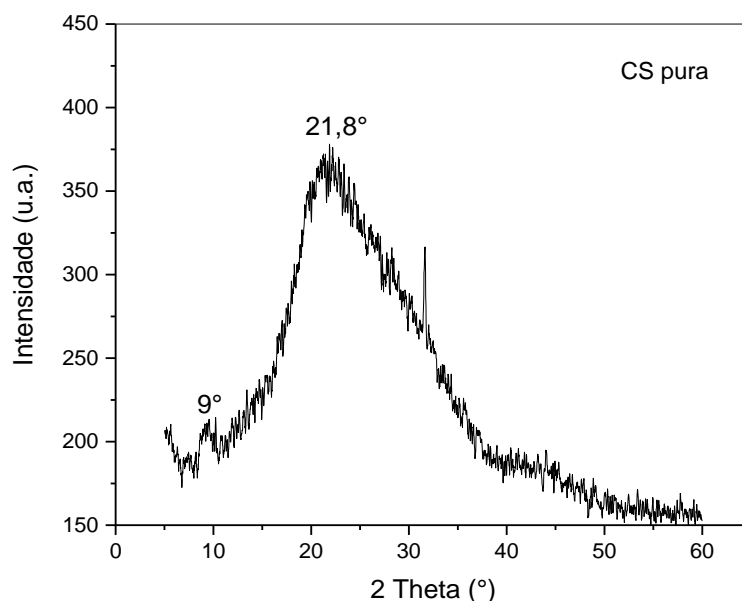


Figura 16 - Difratoograma de raios X para o hidrogel CS pura.

Os difratogramas de raios X para os hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições CS/PVA estão apresentados na Figura 17. Para o PVA puro, verifica-se a presença de três picos em torno de 19,5°, 28,2° e 31,6°. Em nível molecular, os cristalitos de PVA podem ser descritos como uma estrutura em camadas. Uma camada dupla de moléculas é mantida unida por ligações de hidroxila, enquanto as forças fracas de Van der Waals operam entre as camadas duplas (Peppas e Hassan, 2000).

Comparando os hidrogéis CS e PVA puros com as diferentes composições das misturas (Figura 17), observa-se a presença de um pico em 2θ próximo de 19,5° característico da sobreposição do pico da quitosana assim como do PVA puro para todas as composições. Esse pico tende a aumentar de intensidade à medida que o teor de PVA é aumentado no hidrogel CS/PVA, especialmente observado para a composição CS/PVA (1:4). Isso indica um aumento na cristalinidade das misturas, o que era esperado, pois o PVA é mais cristalino do que a quitosana, induzindo, portanto, a atenuação do pico em virtude do teor de PVA na mistura (Zhang *et al.*, 2007; Tripathi *et al.*, 2009).

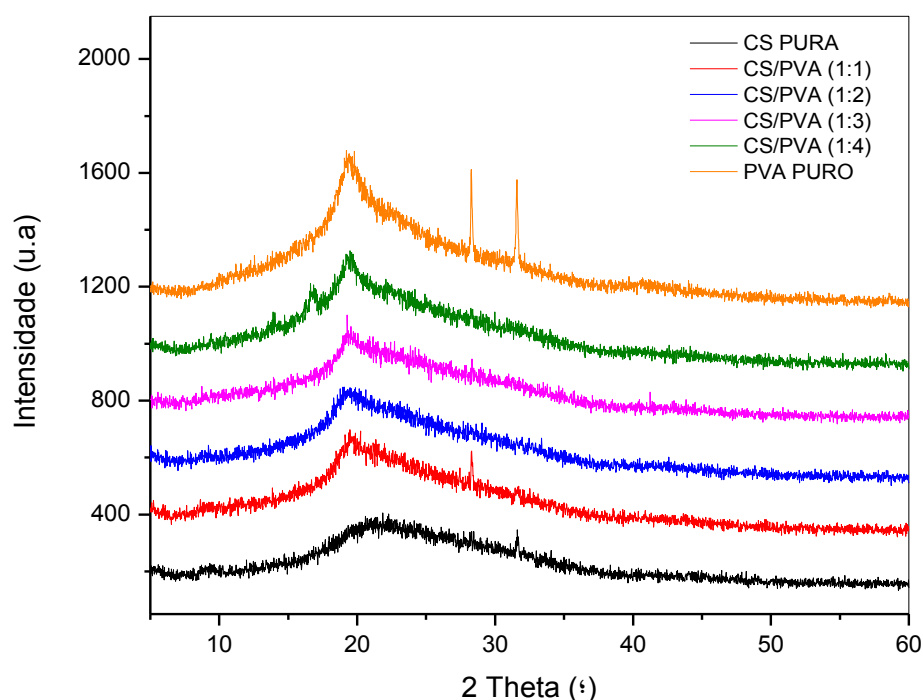


Figura 17 - Difratomogramas de raios X para os hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições CS/PVA.

A Figura 18 apresenta o difratograma de raios X da argila natural AN, onde se observa uma reflexão basal (001) referente à montmorilonita (M) em 2θ próximo de $7,24^\circ$, correspondendo a uma distância interplanar basal (d_{001}) de 1,22 nm, calculada pela Lei de Bragg. Além desta reflexão, observa-se ainda dois picos, em $2\theta \sim 19^\circ$ e $2\theta \sim 28^\circ$, que confirmam a presença majoritária do argilomineral montmorilonita. Verificam-se também outros picos com 2θ em torno de 14° (caulinita - K) e 27° (quartzo - Q) associados a presença de impurezas na argila em estudo (Leite *et al.*, 2010).

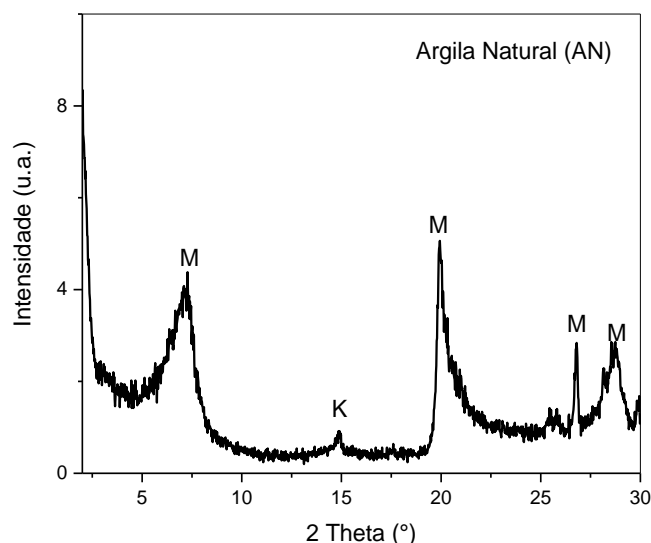


Figura 18 - Difratoograma de raios X da argila natural (AN).

As Figura 19a e b apresentam os difratogramas de raios X referentes aos hidrogéis CS e PVA assim como das diferentes composições CS/PVA contendo argila.

Analisando a Figura 19a, onde a análise foi realizada na faixa de 2θ de 1 a 12° com parâmetros específicos para que fosse possível identificar o pico de argila nas diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, tem-se que o pico pertencente ao plano (001) da argila no hidrogel de quitosana pura, não foi observado, sugerindo uma morfologia do tipo esfoliada. A explicação para tal comportamento se deve possivelmente a presença de fortes interações existentes entre o polímero e a argila que favorece a esfoliação e dispersão uniforme dos silicatos em camadas ao longo da matriz polimérica (Sánchez *et al.*, 2004). Comportamento semelhante também tem sido observado para as composições CS/PVA (1:1), (1:2) e (1:4) com adição de 1% AN (Figura 19a). Comportamento contrário foi observado para a composição CS/PVA (1:3) contendo 1% AN (Figura 19a), onde um pico em $2\theta \sim 3,91^\circ$ foi exibido no difratograma, característico do plano (001) da argila, correspondendo a um espaçamento basal de 2,26 nm. Isto sugere a formação de um nanocompósito com morfologia intercalada desordenada.

No difratograma do PVA contendo argila (Figura 19a), verifica-se a presença de um pico em $2\theta \sim 1,87^\circ$, característico do plano (001) da argila, atingindo um espaçamento basal correspondente a 4,72 nm, sugerindo a obtenção de um nanocompósito com morfologia parcialmente esfoliada. Comportamento semelhante

tem sido reportado por Strawhecker e Manias (2000) em seus estudos sobre nanocompósitos de PVA/MMT.

Analisando os difratogramas de raios X (Figura 19b) na faixa de 2θ de 5 a 60° , pode-se evidenciar a influência da argila na mudança de forma e intensidade do pico característico do PVA puro, nas diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.

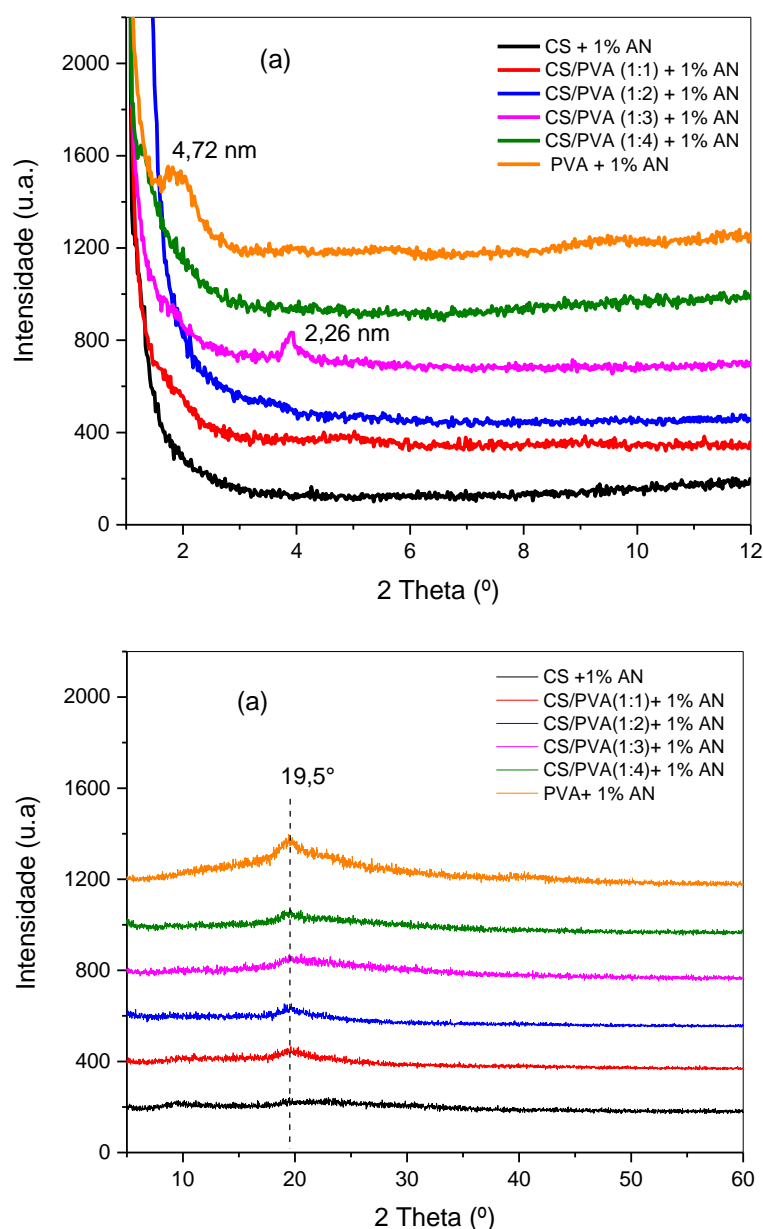


Figura 19 - Difratogramas de raios X para os hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições CS/PVA com a presença da argila (a) (2θ de 1 a 12°) e (b) (2θ de 5 a 60°).

Observando o difratograma da composição CS+1%AN (Figura 19b) e comparando com CS pura (Figura 16), tem-se que após incorporar a argila, ocorreu uma diminuição na intensidade do pico presente em $2\theta \sim 19,5^\circ$. Este resultado sugere

que a argila foi delaminada na solução de quitosana diminuindo a cristalinidade do polímero em análise, sugerindo uma morfologia amorfa (Tang *et al.*, 2009).

Analisando o difratograma do PVA com argila (Figura 19b), e comparando com o PVA puro (Figura 19a), tem-se que o pico em $2\theta \sim 19,5^\circ$ pertencente a estrutura semicristalina do PVA, diminui de intensidade e se alarga com a presença de argila, sugerindo uma diminuição da cristalinidade do material. Tal fato se deve possivelmente a afinidade entre ambos os componentes, proporcionar um certo grau de dispersão do silicato no polímero PVA, diminuindo a cristalinidade do hidrogel. Segundo Silva *et al.* (2014), tal comportamento pode estar associado as fortes interações do tipo ligações de hidrogênio existentes entre os grupos silanol (SiOH) do silicato em camadas e os grupos hidroxila (OH) do PVA. Este comportamento também tem sido observado na literatura (Valadares, 2005).

Comparando os difratogramas das misturas CS/PVA com a argila (Figura 19b) e sem a presença de argila (Figura 19a), tem-se que o pico, característico do PVA nas diferentes composições, estão menos intenso e mais alargado, indicando que a presença da argila modificou a ordem estrutural das composições de hidrogéis. Tal fato pode estar relacionado aos diferentes tipos de morfologias esfoliadas e intercalada desordenada obtidas nas composições de hidrogéis.

A Figura 20 exibe o difratograma do fármaco Ibuprofeno puro, onde se observa a presença de picos de alta intensidade na faixa de 6 a 22° , caracterizando a alta cristalinidade do fármaco (Garekani *et al.*, 2001). Em particular, picos intensos podem ser observados em $2\theta \sim 6,10^\circ$; $12,00^\circ$; $16,74^\circ$; $17,00^\circ$; $18,86^\circ$; $20,14^\circ$ e $22,27^\circ$. Tem-se que as reflexões típicas em $2\theta \sim 6,10^\circ$, $16,74^\circ$ e $22,27^\circ$, correspondentes as distâncias interplanares basais de 1,46 nm, 0,53 nm e 0,40 nm, respectivamente (Zheng *et al.*, 2007).

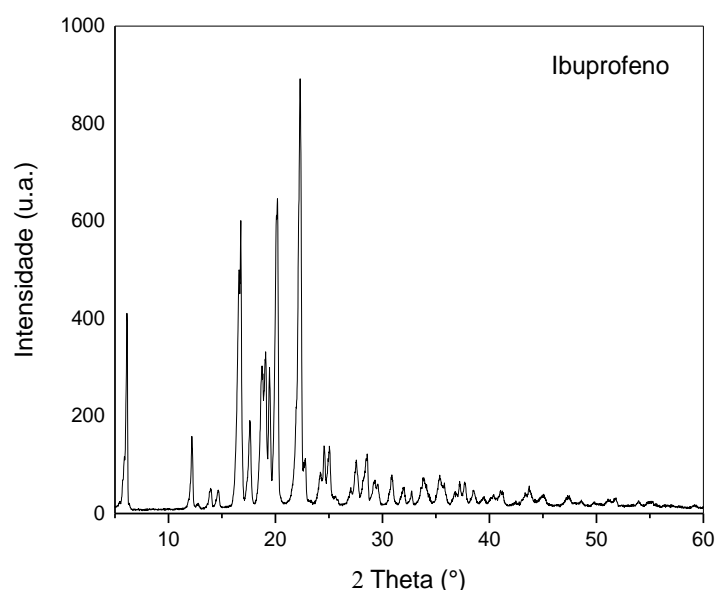


Figura 20 - Difratoograma de raios X do fármaco Ibuprofeno (IBU).

Os difratogramas de raios X para CS, PVA e diferentes composições de hidrogéis CS/PVA contendo o fármaco Ibuprofeno estão apresentados na Figura 21.

Analisando os difratogramas das composições de hidrogéis contendo IBU (Figura 21), nota-se que os picos cristalinos da quitosana aumentaram de intensidade quando comparado com as composições de CS pura (Figura 17) e CS + 1%AN (Figura 19b). Isto pode estar associado à alta cristalinidade do IBU e interações entre os grupos protonados da quitosana com o ânion carboxilato do IBU (Peres, 2014). Porém, não são visualizados picos referentes ao fármaco nos difratogramas da Figura 21, provavelmente devido ao baixo teor de IBU na matriz polimérica.

Para a composição PVA+10%IBU (Figura 21), quando comparado com o PVA puro (Figura 17), observa-se que a incorporação do fármaco no PVA, modificou a forma e a intensidade do pico em $2\theta \sim 19,5^\circ$, tornando-o menos intenso e mais alargado, caracterizando numa morfologia com certo grau de desordem. Porém, quando comparada com a composição PVA + 1%AN (Figura 19b), esse mesmo pico, se apresenta mais intenso, sugerindo que a mistura de ambos os componentes PVA + 10% IBU, não tenham favorecido na dispersão uniforme do mesmo ao longo da matriz como tem acontecido nos hidrogéis com a presença da argila. Porém, o teor de IBU talvez não tenha sido suficiente para que picos referentes ao fármaco fossem exibidos no difratograma.

Nas diferentes composições de hidrogéis CS/PVA (Figura 21), onde também não são observados picos referentes ao IBU, tem-se que à medida que se aumentou o teor de PVA, da composição CS/PVA (1:1) para (1:2), ocorreu um aumento na intensidade do pico em $2\theta \sim 19,5^\circ$, devido às interações entre os polímeros e o fármaco proporcionando uma morfologia mais organizada. Já para as composições CS/PVA (1:3) e (1:4), tem-se um comportamento contrário, ou seja, diminuição na cristalinidade das composições dos hidrogéis, onde os picos se apresentam menos intensos, provavelmente devido ao maior teor de PVA no hidrogel, apresentar grupos acetatos e hidroxilas livres de interações, tornando a estrutura mais desordenada. Por outro lado, esse mesmo pico em $2\theta \sim 19,5^\circ$ nessas composições, apresenta-se mais intenso quando comparado com as composições contendo argila (Figura 19b).

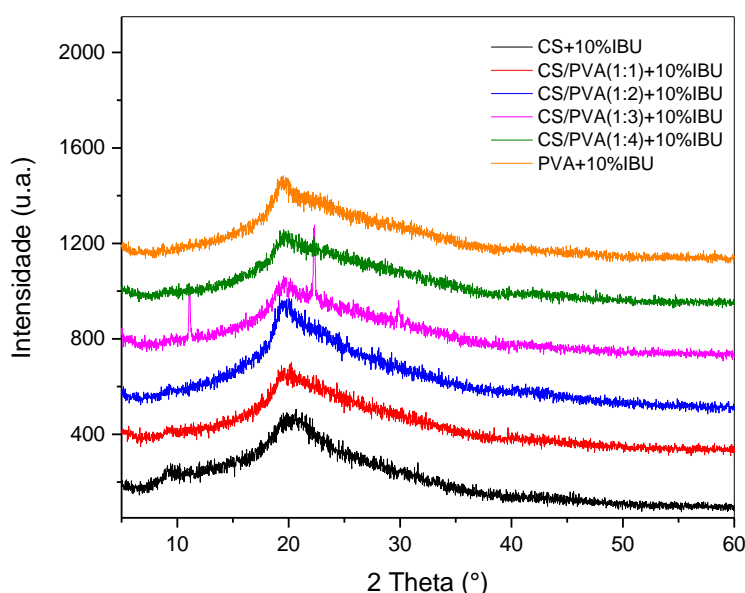


Figura 21 - Difratoformas de raios x para os hidrogéis de cs e pva puros, assim como para as diferentes composições cs/pva com a presença do Ibuprofeno.

A Figura 22a apresenta os difratogramas de raios X, em 2θ de 1 a 12° para as diferentes composições de hidrogéis CS, PVA e CS/PVA contendo argila e IBU. No difratograma da composição CS + 1%AN + 10%IBU, observa-se um deslocamento do pico da argila de $2\theta \sim 7,24^\circ$ para $2\theta \sim 3,68^\circ$, correspondendo a um aumento no espaçamento basal da argila no hidrogel de 2,40 nm, sugerindo a formação de um nanocompósito com morfologia intercalada desordenada. Um segundo pico também foi observado em $2\theta \sim 4,53^\circ$, cujo espaçamento basal foi de 1,95 nm, podendo ser atribuído a presença do IBU, que apresenta um pico em $2\theta \sim 6^\circ$ e pode ter sido

deslocado para menor ângulo devido à interação com a argila (Hua *et al.*, 2010; Peres, 2014).

Para o PVA + 1%AN + 10%IBU, há um deslocamento do pico da argila de $2\theta \sim 7,24^\circ$ para $2\theta \sim 3,75^\circ$ e um aumento no espaçamento basal de 1,22 nm para 2,35 nm, sugerindo a formação de um nanocompósito com morfologia intercalada ordenada.

No difratograma do hidrogel CS/PVA(1:1) + 1%AN + 10%IBU, picos característicos da argila não foram observados, sugerindo a formação de um nanocompósito com morfologia esfoliada. Por outro lado, para as composições CS/PVA(1:2), (1:3) e (1:4) + 1%AN + 10%IBU (Figura 22a), verifica-se o deslocamento do pico da argila de $2\theta \sim 7,24^\circ$ para $2\theta \sim 3,63^\circ$, $2\theta \sim 3,68^\circ$ e $2\theta \sim 3,68^\circ$, representando um aumento no espaçamento basal de 1,22 nm para 2,43 nm, 2,40 nm e 2,40 nm, respectivamente, conferindo as diferentes composições de hidrogéis, a obtenção de nanocompósitos com morfologias intercaladas ordenadas.

Analizando comparativamente as morfologias obtidas para as diferentes composições de hidrogéis contendo argila + IBU (Figura 22a), pode-se concluir que a morfologia esfoliada apresentada pela composição CS/PVA (1:1) + 1%AN + 10% IBU possa possivelmente favorecer num perfil de liberação do fármaco de forma mais rápida, uma vez que esse tipo de morfologia tende a promover um aumento da área de contato do fármaco com o nanocompósito de hidrogel, acelerando esse processo. Esse comportamento também tem sido reportado por Depan *et al.* (2009). Enquanto que para as demais composições CS/PVA (1:2), (1:3), (1:4) + 1%AN + 10% IBU com morfologias intercaladas ordenadas, espera-se que os perfis de liberação do fármaco ocorra de forma mais lenta e controlada, uma vez que este tipo de morfologia organizada tende a aprisionar o fármaco na estrutura do nanocompósito formado. Este comportamento poderá ser evidenciado através dos ensaios de liberação do fármaco IBU nas diferentes composições de hidrogéis, a serem apresentadas mais adiante.

A Figura 22b, com 2θ de 5 a 60° , exibe os difratogramas das diferentes composições de hidrogéis CS, PVA e CS/PVA com argila e Ibuprofeno. Comparando os hidrogéis CS/PVA com AN e IBU (Figura 22b) com as composições CS/PVA (Figura 17), observa-se que o ombro em $2\theta \sim 9^\circ$ pertencente à quitosana (Figura 17) desapareceu da composição CS + 1%AN + 10%IBU (Figura 22b), enquanto que o

pico em $2\theta \sim 21,8^\circ$ também pertencente à quitosana, diminuiu significativamente a intensidade, sugerindo uma possível interação da quitosana/fármaco, onde certo grau de dispersão do IBU a nível molecular na estrutura da quitosana pode ter ocorrido, ou intercalada para sistemas híbridos. Comportamento similar foi descrito por Hua *et al.* (2010), em sua pesquisa, onde desenvolveram hidrogéis de quitosana/montmorilonita contendo o fármaco ofloxacina (OFL).

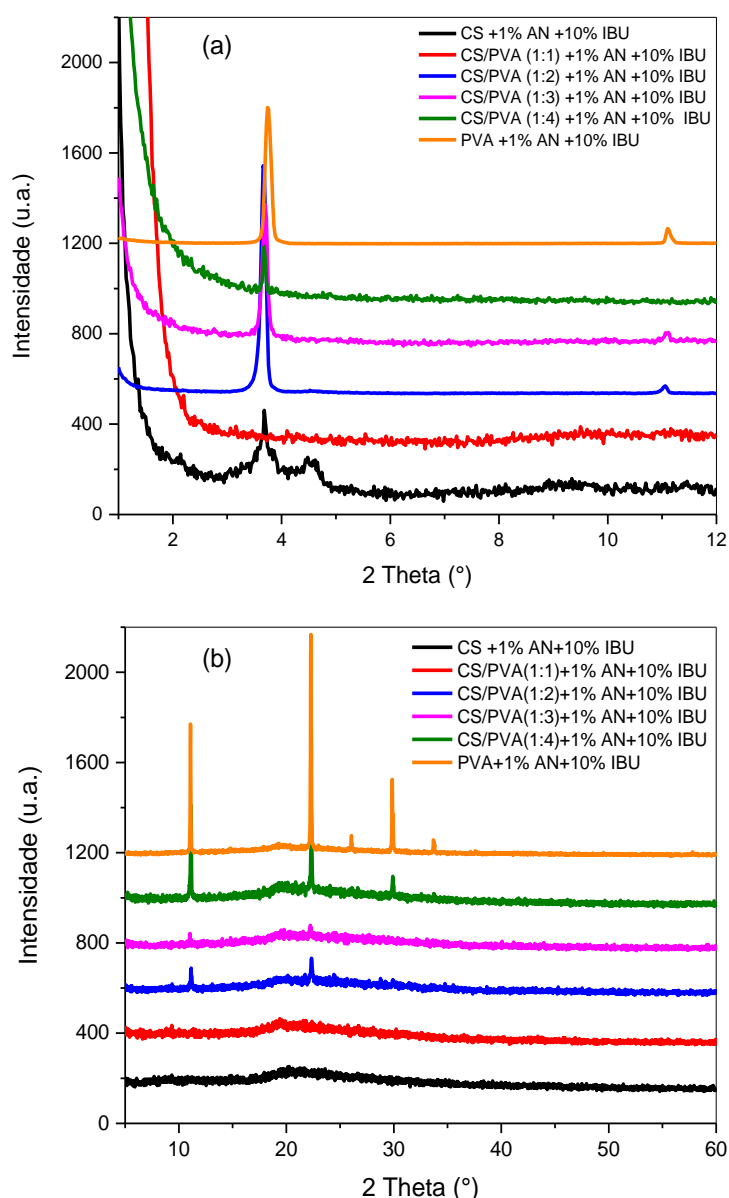


Figura 22 - Difrátogramas de raios X para os hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições CS/PVA com a presença da argila e do Ibuprofeno. (a) (2θ de 1 a 12°) e (b) (2θ de 5 a 60°).

Para o hidrogel PVA+1%AN + 10%IBU (Figura 22b), observa-se dois picos mais intensos em $2\theta \sim 11^\circ$ e $22,27^\circ$ característicos do IBU (Figura 20), e outros picos de menor intensidade em $2\theta \sim 29,8^\circ$ e $33,4^\circ$, que estão presentes no PVA puro (Figura 17), porém esses picos não são observados na Figura 19b, o que pode ser atribuído ao fato do polímero PVA ter intercalado nas lamelas da argila e as interações serem significativas a ponto de não permitir que o IBU interaja por completo com o PVA, além de apresentar um desaparecimento quase que total do pico cristalino do PVA em $2\theta \sim 19,5^\circ$, diminuindo a cristalinidade do hidrogel.

5.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A técnica de caracterização por DSC permite medir a variação de entalpia das amostras, podendo indicar a temperatura de transição vítrea como variação da linha de base, e outros eventos endotérmicos tais como temperatura de volatilização e temperatura de fusão cristalina (T_m), e exotérmicos como temperatura de degradação (T_d) presentes nas amostras estudadas (Silva *et al.*, 2016). Os resultados obtidos por DSC podem ser observados nos termogramas das Figura 23 a 26.

Analisando o termograma da CS pura (Figura 23), pode-se notar a presença de dois picos, sendo o primeiro pico endotérmico presente em 105°C , atribuído à evaporação de substâncias voláteis como água que interage com os grupos hidroxila da quitosana por ligações de hidrogênio (Silva *et al.*, 2016).

O PVA puro (Figura 23) apresenta três picos endotérmicos, sendo o primeiro, em 70°C , referente à evaporação de voláteis como água, o segundo, em 165°C e um terceiro acontecendo em 185°C , atribuídos, respectivamente, à temperatura de fusão cristalina das unidades acetato de vinila residuais e unidades de álcool vinílico, presente na estrutura do PVA. Visto que o PVA, empregado nesse estudo, apresenta 80% de grau de hidrólise, ou seja, 20% das unidades acetatos permanecem não hidrolisados no material. Em geral, a temperatura de fusão cristalina do PVA, parcialmente hidrolisado, diminui com o aumento do teor de acetato residual, podendo essa redução ser atribuída aos movimentos das cadeias da região de acetato residual de PVA. Quando o grau de hidrólise diminui a quantidade de acetato residual aumenta e a facilidade de movimentos dessa região aumenta sendo necessário uma menor temperatura para que ocorra a fusão (Yang *et al.*, 2004; Lewandowska, 2009).

Analisando os termogramas de DSC das composições CS/PVA (Figura 23), tem-se que a composição (1:1) apresenta um pico, em 66 °C, referente à evaporação de água e decomposição de voláteis existente na mistura, um segundo pico, em 187 °C, referente à fusão cristalina (T_m) das unidades de acetato de vinila e álcool vinílicos presentes no PVA.

A composição (1:2) apresenta dois picos: um pico, em 69 °C, que também pode ser atribuído à evaporação da água e decomposição de voláteis do PVA, um segundo, em 167°C, referente à fusão das unidades de acetato de vinila e álcool vinílico. A composição (1:3) apresenta dois picos. O primeiro pico, em 71 °C, referente à decomposição de voláteis do PVA, o segundo, apresenta uma T_m em 185 °C que estar associada à fusão das unidades de repetição do acetato de vinila e álcool vinílico do PVA. A composição (1:4) apresenta um pico, em 79 °C, referente à evaporação da água e decomposição de voláteis do PVA e um segundo pico, em 185 °C, correspondente à fusão das unidades de acetato de vinila e álcool vinílico pertencentes ao PVA. A temperatura de fusão cristalina (T_m) para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, sugere que o PVA exerce influência na organização cristalina das composições, aumentando a ordem na estrutura cristalina do material (Zhang *et al.*, 2007; Tripathi *et al.*, 2009).

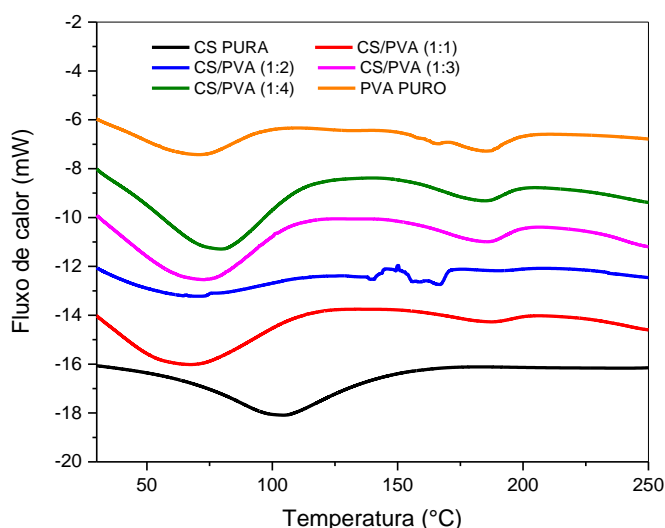


Figura 23 - Termogramas de DSC dos hidrogéis de CS e PVA puros e das diferentes composições de CS/PVA.

Analisando os termogramas das diferentes composições de hidrogéis CS, PVA e CS/PVA, com adição de 1% de argila (Figura 24), nota-se para a quitosana com adição de argila, um pico endotérmico em 117 °C, o qual é resultante da perda

de voláteis e água presente na estrutura do hidrogel (Neto *et al.*, 2012). O deslocamento desse pico para maiores temperaturas pode estar associado à interação eletrostática dos grupos amino protonados da quitosana com cargas negativas presentes na superfície da argila (Silva *et al.*, 2012; Fiori *et al.*, 2014). No termograma do PVA, com adição de argila (Figura 24), observa-se que o pico associado à T_m das unidades de acetato de vinila e álcool vinílico diminuíram de 185°C (Figura 23) para 178 °C (Figura 234). Isto pode ser explicado devido à elevada flexibilidade das cadeias de PVA, que permite a plena intercalação das cadeias do polímero entre as camadas da argila (Bussetti *et al*, 2004).

Analisando as diferentes composições CS/PVA com adição de argila (Figura 24), tem-se que a composição (1:1) apresenta apenas uma T_m em 197 °C, associada à fusão do PVA. A composição (1:2) apresenta dois picos, um em 116°C, referente à decomposição de voláteis e evaporação da água presentes na estrutura do hidrogel e uma T_m em 185 °C, associada à fusão das unidades acetatos e álcool vinílico do PVA. Para a composição (1:3), tem-se um primeiro pico presente em 138°C, que é referente à perda água e decomposição de voláteis e a T_m em 181°C, referente à fusão do PVA. A composição (1:4) apresenta também um pico em 123°C, associado à perda de voláteis e água presente na estrutura do hidrogel; um pico bastante discreto, acontecendo por volta de 183 °C, associado à fusão das unidades de acetato e álcool vinílico presentes no PVA.

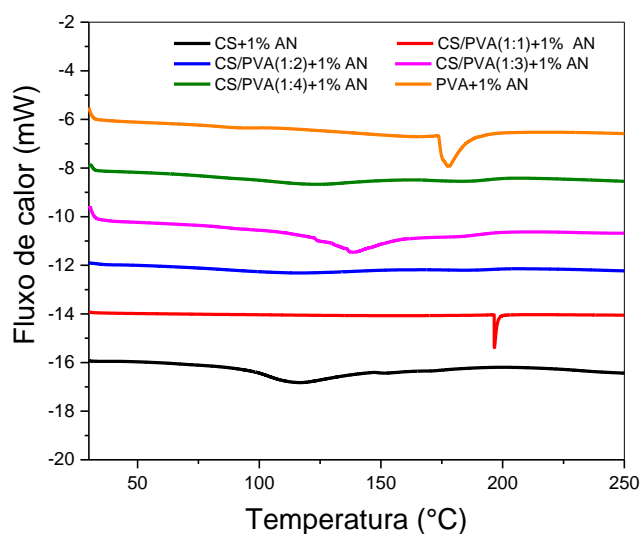


Figura 24 - Termogramas de DSC dos hidrogéis de CS e PVA puros e das diferentes composições CS/PVA com adição de argila (AN).

Analisando as diferentes composições CS, PVA e CS/PVA contendo IBU (Figura 25), para a composição CS + 10% IBU, tem-se uma T_m em 117 °C que pode estar associada a fusão do IBU, uma vez que o Ibuprofeno se funde a uma temperatura de 76 °C (Bulut, 2014). Esse aumento na temperatura de fusão do fármaco Ibuprofeno, deve-se possivelmente a interação entre os ânions carboxilatos presentes no IBU com os grupos amino protonados presentes na quitosana (Depan *et al.*, 2009). Para o PVA contendo IBU, observa-se um pico endotérmico em 95 °C que pode ser atribuído à fusão do fármaco IBU. Nesse caso, verifica-se também um aumento da temperatura de fusão, característica do IBU para 95 °C como consequência da interação dos grupos hidroxílicos do PVA com os grupos carboxílicos existentes no fármaco. Um outro pico endotérmico, também pode ser identificado em 180°C, relacionado à fusão das unidades de acetato e álcool vinílico do PVA.

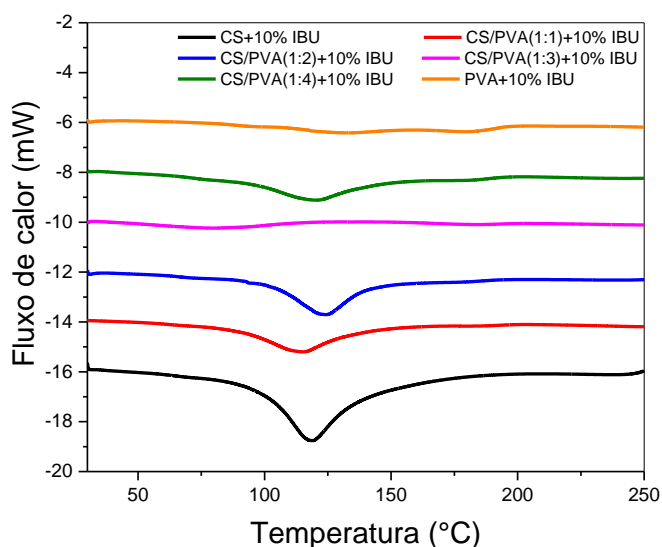


Figura 25 - Termogramas de DSC dos hidrogéis de CS e PVA puros e das diferentes composições CS/PVA com adição de IBU.

Para a composição (1:1), observa-se um pico relacionado à T_m em 114°C, atribuído à fusão do IBU e uma segunda T_m em 185 °C, referente à fusão do PVA. A composição (1:2) apresenta um pico em 124°C, atribuído à temperatura de fusão do IBU; uma segunda T_m em 178 °C, referente à fusão do PVA. A composição (1:3) apresenta uma T_m em 79°C, referente à fusão do IBU e uma segunda T_m em 184 °C, atribuída à fusão das unidades de acetato e álcool vinílicos do PVA. Analisando a

composição (1:4) tem-se a presença de uma Tm em 120°C, associada à fusão do IBU e uma segunda Tm em 180 °C, atribuída a fusão do PVA.

Os termogramas das diferentes composições CS, PVA e CS/PVA, com adição de 1% AN e 10% IBU, estão apresentados na Figura 26. Observa-se para a composição CS contendo AN e IBU, a presença de uma Tm em 176 °C, que pode ser é atribuída ao deslocamento para temperaturas mais altas da fusão do IBU, devido às interações que ocorrem entre a CS + AN + IBU. A composição PVA + 1%AN + 10%IBU apresenta três picos endotérmicos: o primeiro, em 80 °C, refere-se à fusão do IBU; o segundo pico, bastante discreto, acontecendo em torno de 95 °C, pode estar relacionado à evaporação de uma pequena quantidade de água e um terceiro pico em 161°C, associado à fusão do PVA.

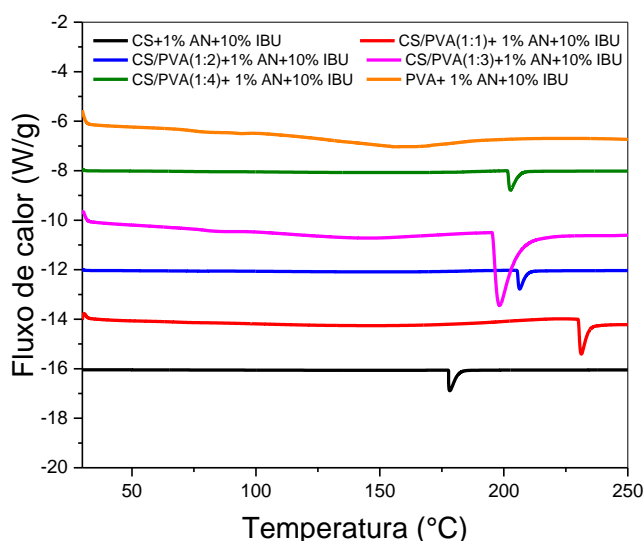


Figura 26 - Termogramas de DSC dos hidrogéis CS e PVA puros e das diferentes composições CS/PVA com adição de AN e IBU.

Em relação às composições CS/PVA com adição de AN e IBU, observa-se para a composição (1:1), a presença de um discreto pico em 146 °C, referente à evaporação de água e produtos volatéis presentes no hidrogel e Tm com pico em 231 °C referente a fusão do PVA. Por outro lado, em 231 °C verifica-se um pico bem definido, associado possivelmente à fusão das cadeias do PVA. Para a composição (1:2), nota-se um pico endotérmico em 150 °C relacionado à evaporação da água e decomposição de produtos volatéis presentes na mistura. Para a composição (1:3), observa-se a presença de um pico em 145 °C, associado à evaporação da água e

volatéis presentes no hidrogel e um outro pico endotérmico em 198 °C, referente à fusão do PVA. A composição (1:4), apresenta um pico em 152 °C também relacionado às perdas de água e volatéis oriundos do hidrogel e um outro pico endotérmico em 202 °C, característico da fusão da cadeia do PVA.

Para o cálculo do grau de cristalinidade (X_c), foi usado nesta pesquisa o PVA com 80% de hidrólise, cujo valor da variação de entalpia de fusão (ΔH) para o PVA 100% cristalino foi de 138 J/g (Silva, 2007). Na Tabela 6, estão listados os valores referentes à T_m (°C), ΔH (J/g) e X_c (%) para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.

De acordo com a Tabela 6, o PVA puro apresenta uma cristalinidade (X_c) de 25,81%, enquanto que a composição CS/PVA (1:1) apresenta um X_c de 4,20%. Isso sugere que com mistura da quitosana, ocorre uma diminuição na cristalinidade do PVA. Por outro lado, verifica-se que à medida que o teor de PVA foi aumentado no hidrogel, às composições CS/PVA (1:2), (1:3) e (1:4) obtiveram valores crescentes de X_c , isto é, 5,63%, 11,49% e 14,05%, respectivamente. Esse aumento do grau de cristalinidade com o aumento do teor de PVA pode ser atribuído à uma maior organização estrutural promovida pela cadeia do PVA quando mistura com a quitosana, uma vez que o PVA apresenta maior grau de cristalinidade do que a quitosana pura. Esse resultado corrobora com os de DRX, analisados anteriormente.

Para as composições de hidrogéis com adição de AN, o PVA + 1%AN apresenta um X_c de 48,07%, maior do que para o PVA puro (25,81%). Já a composição CS/PVA (1:1) contendo AN, também apresenta um X_c (12,92%) maior em relação às demais composições (Tabela 6). Quando a dispersão da argila se dar em dimensão nanométrica, favorecendo uma maior área interfacial, um forte efeito nucleante é esperado (Stoeffler *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2006). Tal comportamento sugere que a argila possa ter atuado como agente de nucleação heterogênea para ambos os hidrogéis conforme reportado por Wang *et al.* (2006). Por outro lado, as composições CS/PVA (1:2), (1:3) e (1:4) + 1% AN exibem valores de X_c de 1,84%, 2,69% e 6,59%, respectivamente. Nesse caso, pode-se inferir que a argila pode ter desorganizado a estrutura cristalina do hidrogel CS/PVA, diminuindo o grau de cristalinidade em relação às composições CS/PVA sem argila, estudadas acima. Tal comportamento pode estar relacionado com a morfologia exibida pelos os perfis difratométricos por DRX.

Com a adição de IBU nas diferentes composições CS, PVA e CS/PVA, é possível observar que o PVA + 10% IBU exibe um X_c de 10,23%, inferior aos obtidos pelo PVA puro (25,81%) assim como para o PVA + 1%AN (48,07%). Nesse caso, pode-se inferir que o IBU não tenha favorecido na nucleação heterogênea do hidrogel. Para as diferentes composições CS/PVA (1:1), (1:2), (1:3) e (1:4) + 10%IBU, esse valor é de 5,16%, 8,79%, 5,27% e 11,89%, respectivamente. Em geral, observa-se que a adição do fármaco IBU promoveu discreta organização estrutural quando incorporada no hidrogel CS/PVA, em relação às composições contendo argila, onde o X_c foi inferior para as diferentes composições, com exceção da composição CS/PVA (1:1) + 10%IBU (5,16%), cujo grau de cristalinidade caiu quando comparado ao da composição CS/PVA (1:1) + 1%AN (12,92%). Isso possivelmente pode ter ocorrido, em virtude do fármaco além de não ter tido boa dispersão no hidrogel, não ter favorecido numa boa interação interfacial entre os componentes, impedindo a formação de estruturas cristalinas. Esses resultados corroboram os de DRX, mostrados anteriormente.

Para as composições CS/PVA com a adição de AN e IBU, observa-se que o X_c para o PVA + AN + IBU é de 63,57%, enquanto que para as demais composições CS/PVA (1:1), (1:2), (1:3) e (1:4) contendo AN + IBU é de 6,75%, 29,81%, 52,41% e 42,89%, respectivamente. A composição CS/PVA (1:1) + 1%AN + 10%IBU apresenta o menor grau de cristalinidade em virtude provavelmente da morfologia esfoliada obtida pelo hidrogel conforme evidenciado por DRX. Segundo (Barber *et al.*, 2005), o aumento no grau de dispersão dos silicatos em camadas no polímero (estado esfoliado) diminui a eficiência da taxa de cristalização. Por outro lado, as demais composições resultaram em elevado grau de cristalinidade, podendo ser atribuída ao tipo de morfologia intercalada ordenada obtida pelos hidrogéis, também confirmada por DRX. Esses resultados sugerem que as composições de hidrogéis possam apresentar diferenças no perfil de liberação do fármaco. Esse comportamento poderá ser evidenciado nos ensaios de liberação *in vitro*, exibidos mais adiante.

Os termogramas de DSC, plotados para cada composição individualmente estão exibidos no Apêndice 2.

Tabela 6 - Dados de temperatura de fusão (T_m), entalpia de fusão (ΔH_f) e grau de cristalinidade (X_c) para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis, determinadas no primeiro aquecimento.

AMOSTRAS	T_m (°C)	ΔH_f (J/g)	X_c (%)
CS pura	-	-	-
CS/PVA (1:1)	187	11,59	4,20
CS/PVA (1:2)	167	11,67	5,63
CS/PVA (1:3)	185	21,15	11,49
CS/PVA (1:4)	185	24,24	14,05
PVA puro	185	35,62	25,81
CS + 1%AN	-	-	-
CS/PVA (1:1) + 1%AN	197	34,59	12,92
CS/PVA (1:2) + 1%AN	185	3,82	1,84
CS/PVA (1:3) + 1%AN	183	1,35	2,69
CS/PVA (1:4) + 1%AN	184	11,37	6,59
PVA + 1%AN	178	66,33	48,07
CS + 10%IBU	117	-	-
CS/PVA (1:1) + 10%IBU	114 / 185	14,25	5,16
CS/PVA (1:2) + 10%IBU	124 / 178	18,22	8,79
CS/PVA (1:3) + 10%IBU	79 / 184	9,69	5,27
CS/PVA (1:4) + 10%IBU	120 / 180	20,51	11,89
PVA + 10%IBU	132 / 180	14,12	10,23
CS + 1%AN + 10%IBU	177	-	-
CS/PVA (1:1) + 1%AN + 10%IBU	231	18,63	6,75
CS/PVA (1:2) + 1%AN + 10%IBU	206	61,77	29,81
CS/PVA (1:3) + 1%AN + 10%IBU	197	96,43	52,41
CS/PVA (1:4) + 1%AN + 10%IBU	203	73,99	42,89
PVA + 1%AN + 10%IBU	161	87,72	63,57

5.3. Análise Termogravimétrica (TG/DTG)

As curvas termogravimétricas TG/DTG para CS e PVA puros, bem como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA sem e com argila e fármaco estão apresentadas nas Figura 27 a 32. Os valores de temperatura de decomposição máxima e a temperatura de decomposição a 20% de perda de massa (TD_{20}) estão exibidos na Tabela 7.

Ao se observar a curva de TG/DTG da quitosana pura (Figura 27) verifica-se a ocorrência de três eventos de perdas de massa. O primeiro evento ocorre a uma temperatura de 68 °C, referente à perda de água associada aos grupos aminos na estrutura do polissacarídeo. O segundo evento se dá em torno de 288 °C, correspondente à desacetilação e despolimerização da quitosana, enquanto que o terceiro evento é observado em 545 °C sendo atribuído à decomposição dos resíduos finais do polímero (De Britto e Campana-Filho, 2007; Fráguas et al., 2015; Kanimozhi et al., 2016).

Para o PVA puro (Figura 27), observa-se o primeiro evento de degradação em aproximadamente 111 °C, que corresponde à perda de água. O segundo evento ocorre em 334 °C, sendo característico da decomposição dos grupos ligados à cadeia principal do PVA. O terceiro evento aconteceu em 464 °C e o quarto e quinto eventos de decomposição ocorreram em 543°C e 654°C sendo decorrentes da decomposição de resíduos orgânicos relacionados à volatilização, principalmente dos hidrocarbonetos (n-alcanos e n-alcenos) presentes no polímero (Limberger, 2015).

Analizando as curvas de TG/DTG para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, observam-se diferentes perfis de perdas de massa. De acordo com a Figura 27, um primeiro evento é apresentado para as diferentes composições CS/PVA (1:1) em 68 °C, (1:2) em 48 °C, (1:3) em 73 °C e (1:4) em 61°C, sendo este evento atribuído à desidratação das misturas (Rao e Sharma, 1997).

Um segundo evento de perda de massa foi observado também para os hidrogéis, estando à composição CS/PVA (1:1) em 288°C, (1:2) 291°C, (1:3) 307 °C e (1:4) 284°C. Esse segundo evento representa a degradação térmica devido à desidroxilação do PVA e à degradação da quitosana, que compreende a desidratação pirolítica e a despolimerização da estrutura polissacarídica (Pereira *et al.*, 2015). Nota-se ainda, dentre as diferentes composições de hidrogéis (Figura 27), que a

composição CS/PVA (1:3) apresentou uma temperatura de decomposição superior às demais composições, sugerindo assim melhoria na estabilidade térmica deste material.

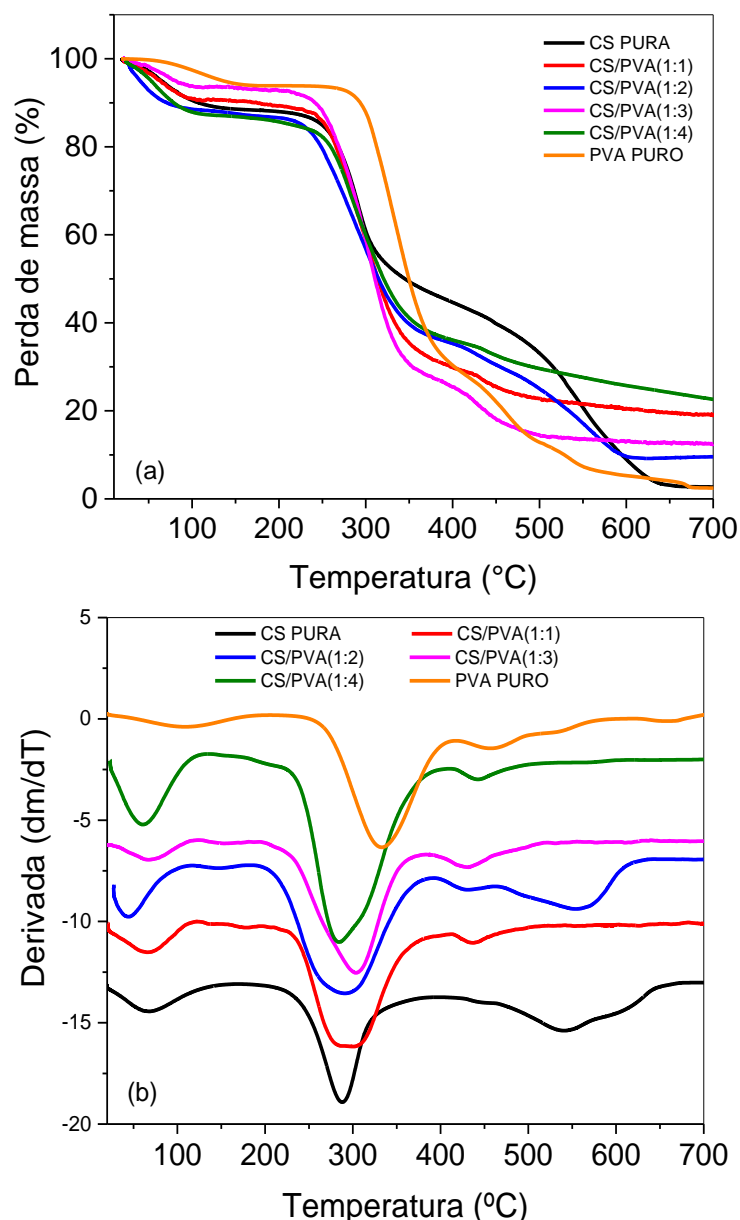


Figura 27 - Curvas de (a) TG e (b) DTG dos hidrogéis de CS e PVA puros e das diferentes composições de CS/PVA.

Um terceiro evento de perda de massa para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA (1:1) foi de 438°C, (1:2) 436°C, (1:3) 434 °C e (1:4) 441 °C, estando possivelmente associado à degradação de subprodutos provenientes da degradação térmica do PVA (Lewandowska, 2009). Ainda um quarto evento é

observado na composição CS/PVA (1:2) em 561 °C, referente à decomposição de resíduos.

As curvas de TG/DTG da argila natural estão presentes na Figura 28. Observa-se que a argila apresentou dois estágios de perdas de massa: o primeiro acontecendo na faixa de 30-200 °C, relacionado à evaporação da água livre presente na argila; e o segundo estágio de 594-800 °C, referente à desidroxilação do aluminossilicato (Leite *et al.*, 2010).

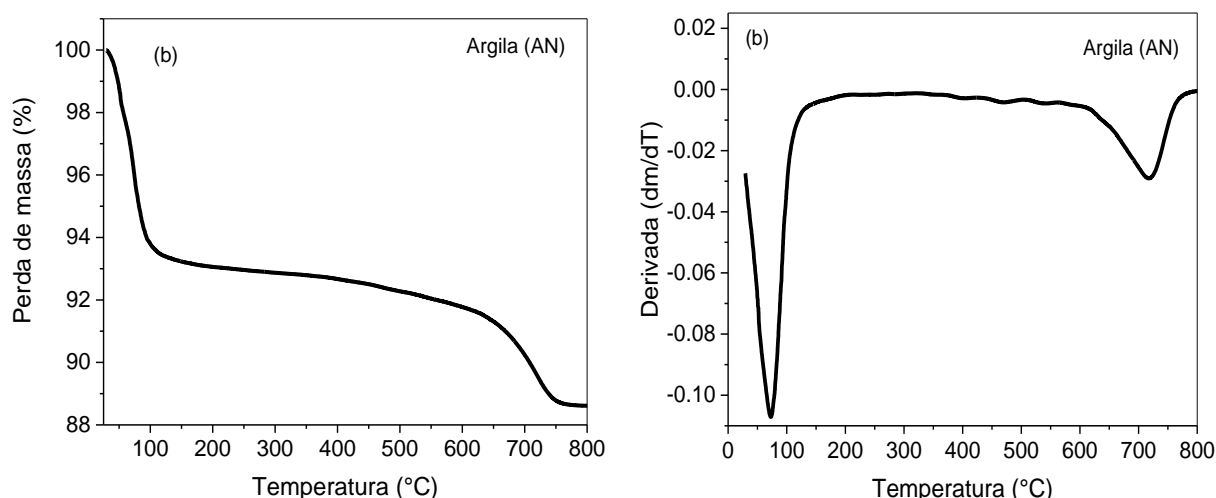


Figura 28 - Curvas (a) TG (b) DTG da argila (AN).

As curvas de TG/DTG para as diferentes composições de hidrogéis CS, PVA e CS/PVA, contendo 1% em massa de argila estão presentes na Figura 29.

Para a CS, tem-se a presença de dois eventos de degradação, sendo o primeiro em 67 °C, referente à perda de água, um segundo evento em 281 °C, referente à degradação da quitosana (Fiori; *et al.*, 2014). O PVA apresenta três eventos de perda de massa, sendo o primeiro em 61°C, referente à perda de água. O segundo em 289°C, que pertence possivelmente à quebra das interações entre os grupos hidroxila do PVA e os grupos silanol presentes no silicato em camadas (Sadahira, 2007). O terceiro evento refere-se à degradação dos resíduos de PVA.

Analisando as composições CS/PVA com adição de argila, verifica-se no primeiro evento, temperaturas de decomposição máxima para as diferentes composições CS/PVA (1:1) de 61°C, (1:2) 51°C, (1:3) 62°C e (1:4) 65°C, referentes a perda de água.

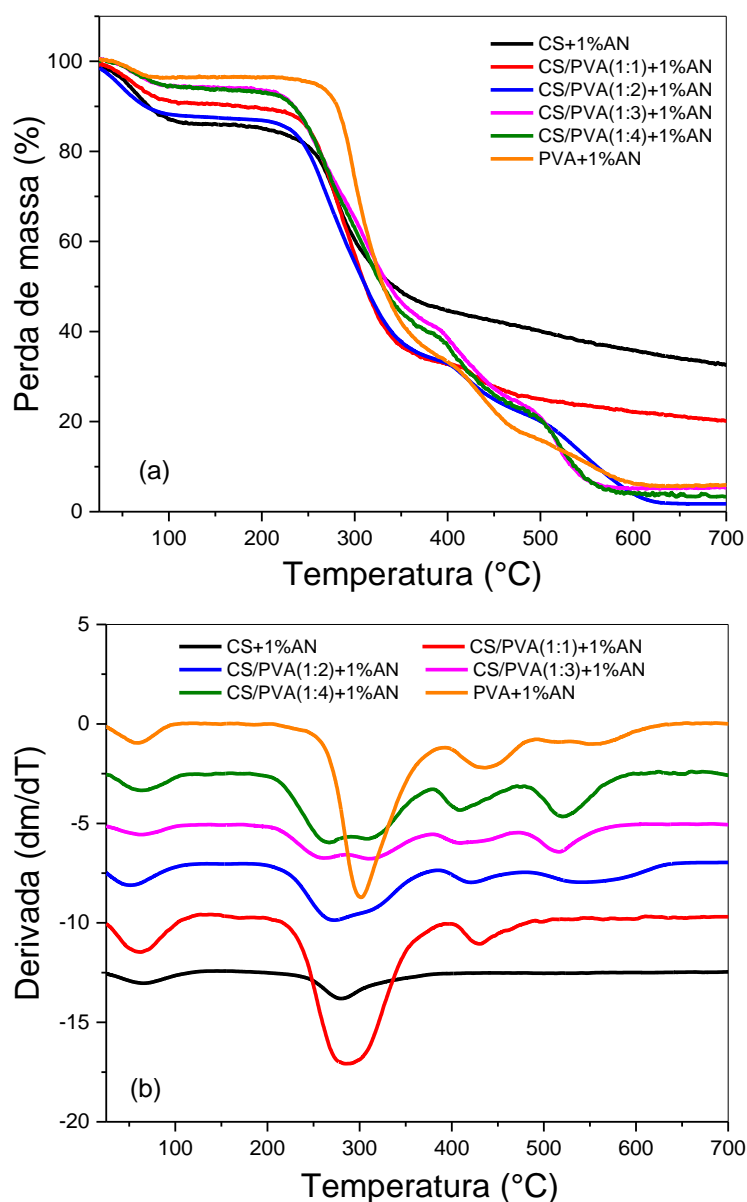


Figura 29 - Curvas de (a) TG (b) DTG dos hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de CS/PVA com adição de argila (AN).

Para o segundo evento, observa-se que as temperaturas de decomposição máxima para as diferentes composições com adição de argila, aconteceram para a CS/PVA (1:1) em 289 °C, (1:2) 278 °C, (1:3) 258 °C e (1:4) 263 °C, sendo este evento referente a degradação do PVA (Lewandowska, 2009). Comparando as temperaturas do segundo evento das composições de hidrogéis com argila com aquelas sem a presença de argila (Figura 27), tem-se uma diminuição na temperatura desse evento para todas as composições, ou seja, à medida que o teor de PVA aumenta na mistura ocorre uma diminuição na temperatura de decomposição. Esse fenômeno pode ser explicado pela incorporação da argila que enfraquece a interação entre os polímeros

na mistura. Esta diminuição também pode ser atribuída às diferenças de orientação ou dispersão das camadas de argila ao longo da matriz polimérica (Valadares, 2005).

As curvas de TG/DTG do hidrogéis do IBU estão apresentadas na Figura 30. As temperaturas de decomposição máxima estão apresentadas na Tabela 7. Pode-se observar dois eventos de perda de massa, sendo um, em 68°C referente ao início da fusão do fármaco e o segundo em 456°C referente à decomposição do mesmo (Bannach *et al.*, 2010; Peres, 2014).

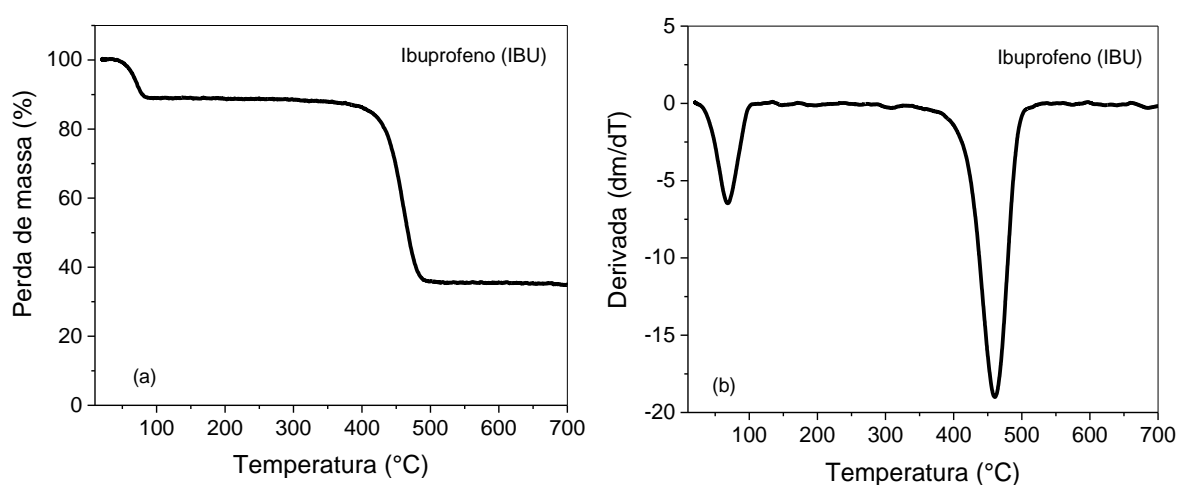


Figura 30 - Curvas (a) TG (b) DTG do Ibuprofeno (IBU).

As curvas TG/DTG para as diferentes composições de hidrogéis CS, PVA e CS/PVA contendo Ibuprofeno estão apresentadas na Figura 31. Observa-se para a CS contendo IBU dois eventos de perda de massa. O primeiro em 65°C referente à perda de água e o segundo evento em 273°C referente à decomposição da mistura, com a quebra de ligações primárias dos grupos aminos da quitosana.

Observando os eventos de perda de massa referentes ao PVA com adição de IBU, pode-se observar três eventos. O primeiro evento em 65°C, refere-se à perda de água da composição, o segundo evento em 310°C, associado à degradação por quebra de ligação da cadeia do PVA. O terceiro evento presente em 428°C é referente à decomposição de IBU (Dziadkowiec *et al.*, 2017).

Analisando as curvas das diferentes composições CS/PVA com adição de IBU, tem-se o primeiro evento relacionado à perda de água, acontecendo para as composições de CS/PVA (1:1) em 63°C, (1:2) 61°C, (1:3) 61°C e (1:4) 67°C. O segundo evento de perda de massa foi observado também para os hidrogéis CS/PVA

(1:1) em 266 °C, (1:2) 289°C, (1:3) 257 °C e (1:4) 295°C. Esse segundo evento representa uma degradação térmica devido à desidroxilação do PVA (Pereira *et al.*, 2015). O terceiro evento de perda de massa para as composições CS/PVA (1:1) acontecem em 414°C, (1:2) 421°C, (1:3) 306 °C e (1:4) 428 °C, estando relacionado a degradação de subprodutos provenientes da degradação térmica da quitosana, que compreende a desidratação pirolítica e a despolimerização da estrutura polissacarídica (Zohuriaan e Shokrolahi, 2004)

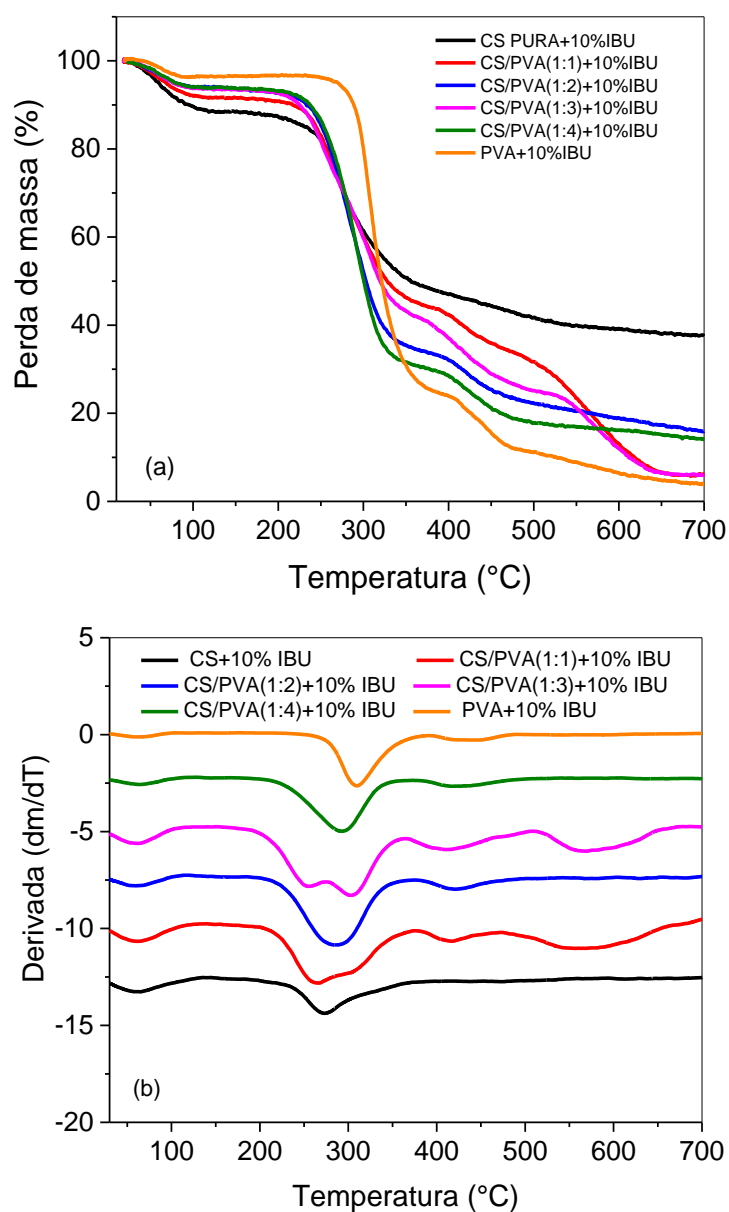


Figura 31 - Curvas (a) TG (b) DTG dos hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de CS/PVA com adição de IBU.

O hidrogel CS/PVA (1:3) contendo IBU apresenta ainda o quarto e quinto eventos de decomposição em (414 °C) e (572 °C), respectivamente, referentes à decomposição de resíduos do fármaco (Dziadkowiec *et al.*, 2017).

Analisando comparativamente as curvas de TG/DTG das diferentes composições de hidrogéis contendo IBU (Figura 31) com aquelas composições CS/PVA sem IBU (Figura 27), tem-se que as temperaturas de decomposição máxima para o segundo evento, onde ocorre quebra de ligação, para todas as composições, diminuíram. Isso demonstra que o IBU influencia na estabilidade térmica do hidrogel CS/PVA.

Dentre as TG/DTG das diferentes composições com adição de IBU (Figura 31), observa-se que apenas a composição CS/PVA (1:4) + 10% IBU apresentou um aumento na temperatura de decomposição máxima no segundo evento quando comparada as demais, provavelmente devido a interação do PVA com o IBU, onde o teor de PVA promoveu maior afinidade química e estrutural com as moléculas do fármaco Ibuprofeno (Marques, 2011).

As diferentes composições de hidrogéis CS, PVA e CS/PVA com adição de AN e IBU estão apresentadas na Figura 32.

Observando os eventos de perdas de massa para a CS contendo AN e IBU, tem-se um primeiro evento em 63 °C, referente à evaporação de água; segundo evento em 272 °C, atribuído a decomposição por quebra de ligação da CS e dos componentes envolvidos e o terceiro evento em 592 °C, relacionado a decomposição de resíduos e produtos voláteis.

O PVA contendo AN e IBU apresenta três eventos de perda de massa, o primeiro em 86°C que se refere à perda de água, o segundo em 308°C referente à decomposição por quebra de ligação e o terceiro em 451 °C, referente a degradação de resíduos.

Analisando as curvas de TG/DTG das diferentes composições de hidrogéis CS/PVA com adição de AN e IBU, observa-se o primeiro evento de perda de massa em (1:1) 71 °C, (1:2) 50 °C, (1:3) em 64 °C e (1:4) em 86 °C, que trata de decomposição de voláteis presentes nos hidrogéis, o segundo evento, referente a fusão do PVA (1:1) 272 °C, (1:2) 274 °C, (1:3) 261 °C e (1:4) 290 °C, a T_m apresenta-se com o aumento em relação as composições sem a presença da argila (Yu *et al.*, 2003). Já o terceiro evento que ocorre para as composições (1:1) em 416 °C, (1:2)

415 °C, (1:3) 301 °C e (1:4) 429 °C, corresponde a decomposição residual do hidrogel (Lewandowska, 2009). A composição CS/PVA (1:3) ainda apresenta o quarto e quinto eventos, referentes a decomposição de resíduos.

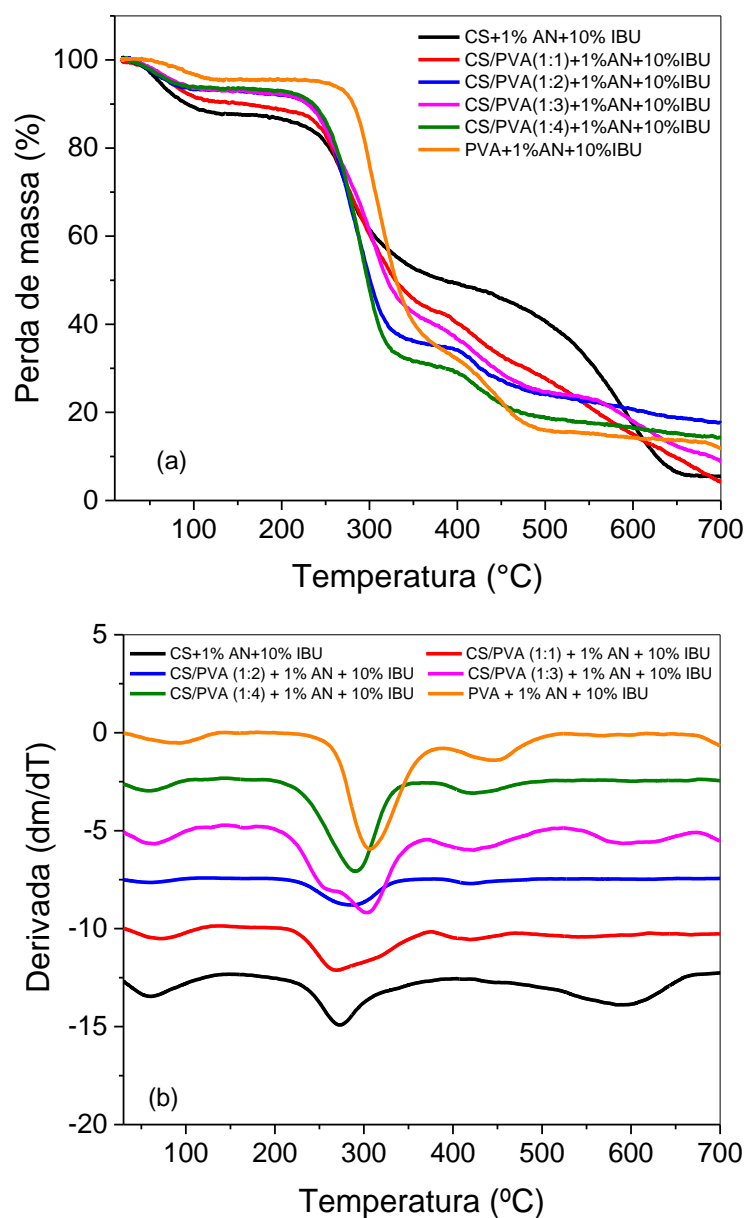


Figura 32 - Curvas (a) TG (b) DTG dos hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de CS/PVA com adição de AN e IBU.

Fazendo a análise em 20% de perda de massa (Tabela 7), tem-se que entre as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, a composição que apresentou maior estabilidade térmica foi a CS/PVA (1:3) que obteve temperatura de decomposição em torno de 269 °C. Já com relação as composições de hidrogéis com adição de AN e

IBU a que apresentou discreto aumento na estabilidade térmica em 20% de perda de massa foi a composição CS/PVA (1:4) +1% AN + 10% IBU em (264 °C), sendo este resultado esperado devido o aumento no teor de PVA promover estabilidade já observado no segundo evento.

As curvas de DTG, plotadas individualmente para cada composição de hidrogel estão apresentadas no Apêndice 3.

Tabela 7 - Valores de temperatura de decomposição máxima e temperatura de decomposição à 20% de perda de massa para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.

AMOSTRAS	EVENTOS					TD _{20%}
	1°	2°	3°	4°	5°	
CS PURA	68	288	545	-	-	267
CS/PVA (1:1)	68	295	438	-	-	265
CS/PVA (1:2)	48	291	436	561	-	249
CS/PVA (1:3)	73	307	434	-	-	269
CS/PVA (1:4)	61	284	441	-	-	259
PVA PURO	111	334	464	543	654	312
CS + 1%AN	67	281	-	-	-	254
CS/PVA (1:1) + 1%AN	61	289	430	-	-	262
CS/PVA (1:2) + 1%AN	51	278	424	554	-	248
CS/PVA (1:3) + 1%AN	62	258	318	416	521	262
CS/PVA (1:4) + 1%AN	65	263	318	411	523	260
PVA + 1%AN	57	301	438	557		294
CS + 10%IBU	65	273	-	-	-	258
CS/PVA (1:1) + 10%IBU	63	266	414	551	-	258
CS/PVA (1:2) + 10%IBU	61	289	421	-	-	260
CS/PVA (1:3) + 10%IBU	61	257	306	414	572	254
CS/PVA (1:4) + 10%IBU	67	295	428	-	-	263
PVA + 10%IBU	65	310	443	-	-	298
CS + 1%AN + 10%IBU	63	272	592	-	-	254
CS/PVA (1:1) + 1%AN + 10%IBU	71	272	416	-	-	256
CS/PVA (1:2) + 1%AN + 10%IBU	50	274	415	-	-	262
CS/PVA (1:3) + 1%AN + 10%IBU	64	261	301	422	592	260
CS/PVA (1:4) + 1%AN + 10%IBU	61	290	429	-	-	264
PVA + 1%AN + 10%IBU	86	308	451	-	-	295

5.4. Ensaio de intumescimento

Os resultados referentes aos ensaios de intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, realizado em água destilada (pH 6,05) e em solução tampão PBS (pH 7,2), por um período de três horas, estão exibidos das Figuras 33 a 36 e nas Tabela 8 e 9. Analisando a Figura 33a, onde o ensaio de intumescimento ocorreu em água destilada (pH 6,05), pode-se observar que os ensaios conduzidos nos hidrogéis de CS/PVA, com diferentes proporções, sem presença de argila bentonita e fármaco Ibuprofeno, apresentaram um padrão inicialmente rápido de absorção de água em aproximadamente uma hora.

Para a quitosana pura (Figura 33a), nas duas primeiras horas o grau de intumescimento aumentou, mantendo-se estável na terceira hora. Esse aumento no intumescimento da quitosana pura se dá devido a mesma apresentar grupos desacetilados, que naturalmente associados aos grupos hidroxilas e amino caracterizam forte afinidade com moléculas polares (Assis e Silva, 2003). A predominância dos grupos amino caracterizados por ligações covalentes (N-H), onde a eletronegatividade das ligações geram sítios polares, tornam, assim, favorável o rearranjo das moléculas de água em torno desses sítios. Essa característica estrutural associada aos grupos acetamido caracterizam um material com alto grau de afinidade e retenção de água (Signini e Campana-Filho, 2001).

Para as diferentes composições CS/PVA, analisando a primeira hora, tem-se que à medida que o teor de PVA aumentou para as composições (1:1) e (1:2) ocorreu um aumento da porcentagem de intumescimento de $(91,95 \pm 9,18)\%$ para $(123,10 \pm 3,78)\%$, respectivamente. O aumento na porcentagem de intumescimento seguiu para as demais horas como descrito na Tabela 8. Tal comportamento deve-se as propriedades do PVA em estudo, que é um PVA com 80% de grau de hidrólise, o que significa dizer que ele possui 80% de grupamentos OH que confere o caráter hidrofílico do polímero, enquanto 20% são de grupos acetatos que lhe confere o caráter hidrofóbico, podendo ser solubilizado a frio.

A solubilidade do PVA, em água destilada (pH 6,05), é resultante da capacidade do polímero formar ligações de hidrogênio com água, à medida que o grau de hidrólise aumenta, prevalece as ligações de hidrogênio intra e inter

moleculares, dificultando as ligações com as moléculas de água, diminuindo assim sua solubilidade. No entanto, como nesse trabalho foi utilizado um PVA com 80% de grau de hidrólise, a presença dos grupos acetatos diminui as interações intra e inter moleculares, favorecendo a entrada de água nos novelos poliméricos, sendo, portanto solúvel a frio, sem que seja necessário um aquecimento prévio, como ocorre com o PVA 100% hidrolisado que precisa aquecer em temperaturas elevadas para poder solubilizar (Aranha e Lucas, 2001).

Para a composição (1:3) e (1:4), tem-se uma porcentagem baixa no intumescimento de $(38,56 \pm 0,62)\%$ e $(41,73 \pm 1,75)\%$, respectivamente, para primeira hora seguido de um aumento para as demais horas como apresentado na Tabela 8. Essa baixa porcentagem de intumescimento pode ser decorrente da interação da quitosana com o PVA, como descrito anteriormente, onde tem-se um menor intumescimento na primeira hora, porém ocorre um aumento para as demais horas, tais comportamentos podem ser explicados pelo rearranjo estrutural ocasionado pelas interações entre os grupos aminos e hidroxilas da quitosana e as hidroxilas e grupos acetatos residuais presentes no PVA (Lu *et al.*, 2006; Svang-Ariyaskul *et al.*, 2006).

Analisando os resultados de intumescimento em fluido PBS (pH 7,2) para as composições CS, PVA puras e nas diferentes proporções de CS/PVA (Figura 33b), tem-se que para a CS pura o intumescimento foi de $(79,63 \pm 19,28)\%$ na primeira hora, $(77,26 \pm 2,73)\%$ na segunda hora e $(65,08 \pm 12,46)\%$ na terceira hora.

O intumescimento em PBS para a CS pura se deu de forma mais controlada, sendo maior que em água apenas na primeira hora, e diminuindo em relação ao intumescimento em água para a segunda e terceira horas. Esse comportamento ocorre devido à repulsão eletrostática causada pela protonação do grupo amina que diminui quando a quitosana está em próximo da neutralidade, ocorre o equilíbrio entre as cargas presentes no hidrogel (Etinus, 2002). Portanto, o melhor uso para liberação controlada de fármacos está associado ao meio PBS, uma vez que ele tende a absorver menos solução e assim permanecer mais tempo no meio (Wang e Gunasekaran, 2006).

O intumescimento das diferentes composições CS/PVA em PBS (pH 7,2) (Figura 33b) estão apresentados na Tabela 9. Os resultados de intumescimento para as composições em PBS (pH 7,2), diminuem quando comparados com as composições em água (pH 6,05). Esta diminuição da porcentagem de intumescimento

estar relacionada ao pH, onde o aumento no pH diminui o grau de inchamento. Gunasekaran *et al.* (2006) estudaram a influência do pH no intumescimento de hidrogéis de CS e PVA, foi relatado que uma solução tampão deve ter pH baixo, inferior ao pKa igual a 6,3 da CS, para que ocorra a ionização de grupos de aminas primárias. À medida que os grupos $-NH_2$ do hidrogel são ionizados, carregados positivamente, os grupos $-NH_3^+$ são distribuídos na rede de hidrogel. Isso atrai e cria uma maior concentração de contra-íons dentro do hidrogel e resulta em uma diferença de pressão osmótica líquida entre o interior e o exterior do hidrogel. Estas cargas positivas também fornecem forças de repulsão eletroestáticas, o que contribui para a expansão da rede do hidrogel. Quando o pH da solução tampão está acima de pKa de CS, ocorre exatamente o oposto.

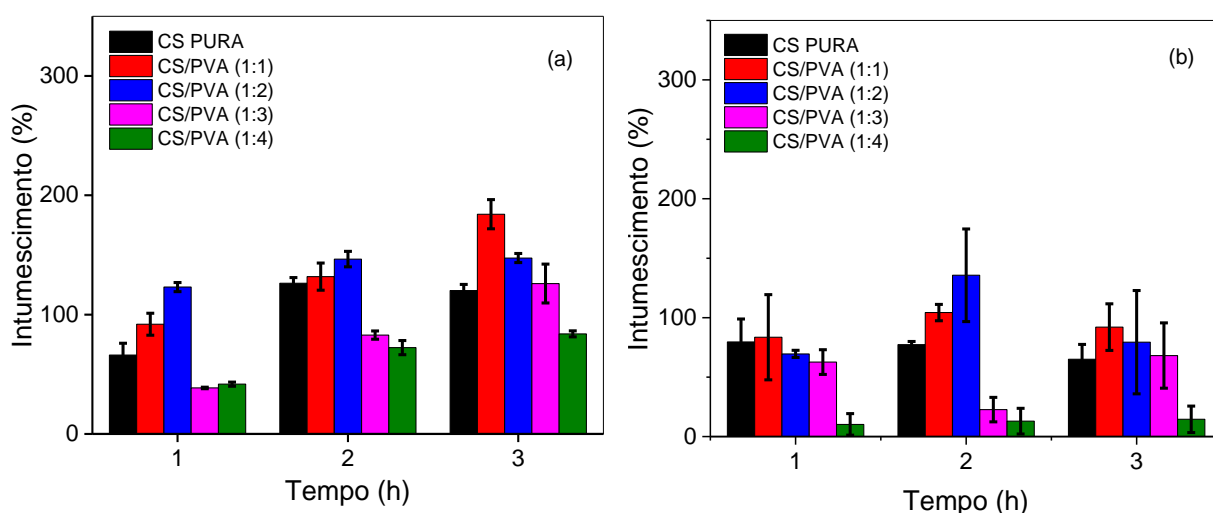


Figura 33 - Intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA em (a) água destilada (pH 6,05) e (b) PBS (pH 7,2).

Analisando a Figura 34a, tem-se o intumescimento em água destilada (pH 6,05) para as composições CS, PVA e das diferentes proporções CS/PVA. Observa-se que para a CS+1%AN, tem-se um aumento significativo na porcentagem de intumescimento para $(167,42 \pm 85,12)\%$ na primeira hora, quando comparado a CS pura (Figura 33a). Isso pode ser explicado devido à quitosana e à argila possuírem características hidrofílicas e capacidade de inchamento, além de formarem um complexo iônico, quitosana catiônica e argila carregada negativamente, favorecendo no intumescimento da mistura em água (Darder et al., 2003)..

Para o intumescimento em água (pH 6,05) das composições CS/PVA, na presença de argila (Figura 34a), quando comparada às composições sem a presença

de argila (Figura 33a), para as duas primeiras horas, tem-se que à medida que o teor de PVA aumentou, entre as composições ocorreu uma diminuição na porcentagem de intumescimento, podendo ser explicado pelo fato da maior quantidade de PVA permitir que grupos hidroxilas presentes interajam com os grupos hidroxílicos terminais presentes na argila e com os grupos aminos da quitosana, diminuindo a quantidade de hidroxilas livres para interação com a água.

Já para o intumescimento da CS + 1%AN em PBS (pH 7,2) (Figura 34b), ocorreu uma redução no grau de intumescimento quando comparado com o intumescimento em água das composições CS contendo argila. Isso ocorreu devido às interações eletrostáticas entre a CS e a AN restringindo a mobilidade da cadeia e consequentemente diminuindo o grau de intumescimento (Kamel *et al.*, 2017).

No intumescimento em PBS (pH 7,2) das diferentes composições CS/PVA com adição de argila (Figura 34b), tem-se uma visível diminuição quando comparada com o intumescimento das composições com adição de argila em água destilada (pH 6,05) (Figura 34a). Essa diminuição ocorreu devido à argila apresentar maior intumescimento apenas em solventes polares (Fiori *et al.*, 2014), além da presença do argilomineral facilitar a formação de cristalitos diminuindo (Strawhecker e Manias, 2000; Peng e Chen, 2006; Kokabi *et al.*, 2007).

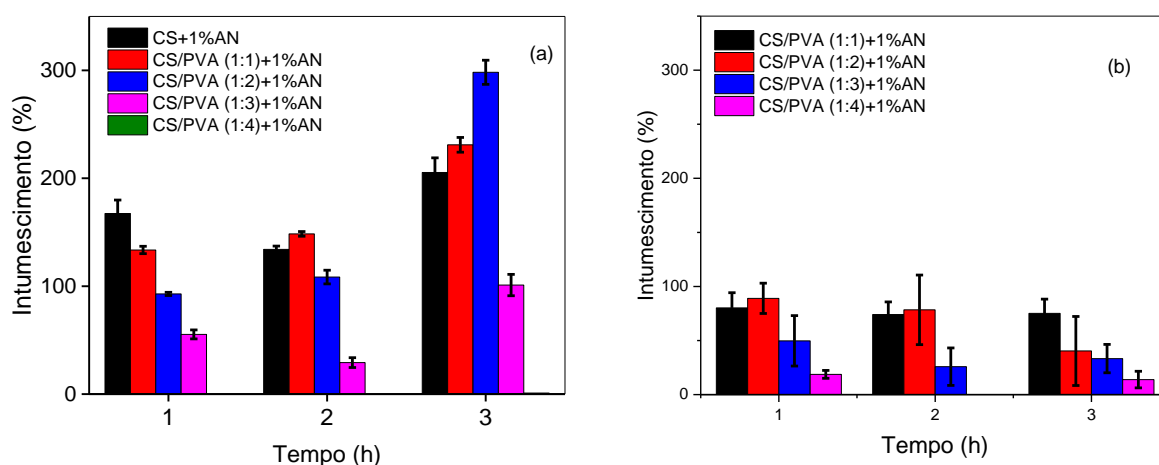


Figura 34 - Intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA com adição de argila (AN), em (a) água destilada (pH 6,05) e (b) PBS (pH 7,2).

Observando os intumescimentos em água destilada (pH 6,05) para as diferentes composições contendo Ibuprofeno (IBU) (Figura 35a), constatou-se que, quando comparado às composições sem argila e sem fármaco (Figura 33a), ocorreu

um pequeno aumento na porcentagem de intumescimento em especial para a quitosana pura. Comparando-se os resultados de intumescimento entre as composições CS/PVA contendo o IBU, observou-se que houve, de modo geral, uma diminuição no intumescimento, à medida que o teor de PVA aumentou, devido à presença do fármaco (Figura 35a), caracterizou uma redução na porcentagem de intumescimento e uma mudança no comportamento dos hidrogéis, indicado pelas interações entre o fármaco e o polímero envolvido. Fato este foi atribuído às interações ocorridas inter e intra cadeias, que reduziram o número de grupos hidrofílicos livres do hidrogel, o que desfavorável à taxa de intumescimento.

Estes resultados corresponderam aos mecanismos do hidrogel. Antes da interação com o IBU, as cadeias de PVA consistiam de um emaranhado físico com as cadeias de quitosana formando uma rede (Costa Jr., 2008). Na sequência, ocorreu a interação química a partir das ligações covalentes entre cadeias, fixando e reduzindo a mobilidade do polímero, que resultou em menor taxa de intumescimento.

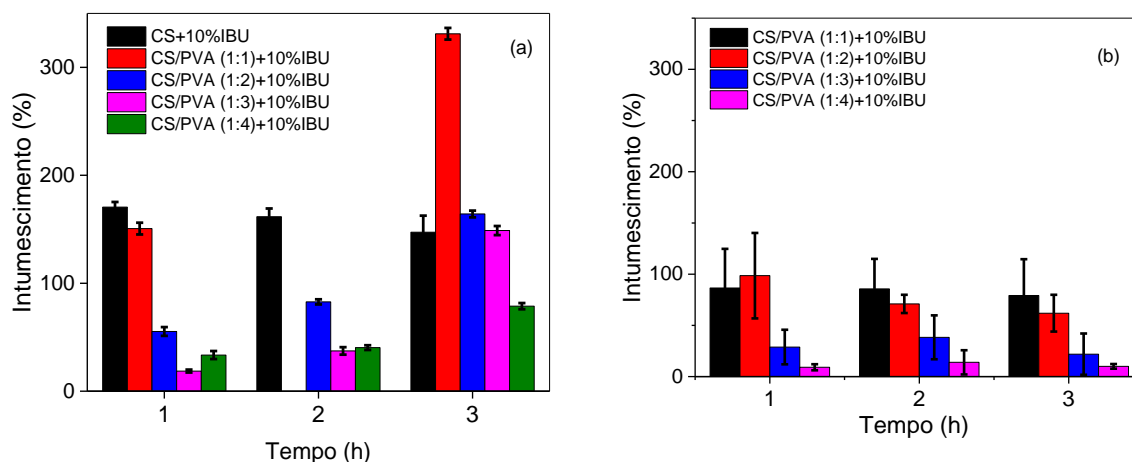


Figura 35 - Intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis com adição de Ibuprofeno (IBU), em (a) água destilada (pH 6,05) e (b) PBS (pH 7,2).

Analisando os resultados de intumescimento em PBS (7,2) para as diferentes composições, tem-se que tanto para a CS, quanto para as composições CS/PVA, com adição de IBU, ocorre uma diminuição no intumescimento, quando comparado com intumescimento em água destilada (Figura 35b), sugerindo que quando o hidrogel imerso na solução de PBS (pH 7,2) que tem em sua composição NaCl, os íons Na^+ do meio podem interagir com os grupos carboxílicos (presentes no IBU) e

podem formar pares iônicos COO-Na^+ . Possíveis repulsões eletrostáticas, que foram geradas por esses grupos carboxílicos, podem ser minimizadas, dificultando a expansão das cadeias, diminuindo o grau de intumescimento (Bortolin *et al.*, 2012).

Para as composições contendo argila e Ibuprofeno (Figura 36a), obteve-se uma redução nas porcentagens de intumescimento em água, quando comparadas com as composições contendo argila (Figura 34a) e contendo IBU (Figura 35a). Isto indica que provavelmente, a interação entre os polímeros, fármaco e argila e, possivelmente, a intercalação dos polímeros e fármaco nas lamelas da argila proporcionaram à essas composições um maior caráter hidrofóbico, reduzindo o intumescimento em água.

Já na presença de PBS (pH 7,2), as composições CS/PVA, contendo AN e IBU, apresentaram menor resultado do intumescimento (Figura 36b), quando comparado com as composições CS/PVA, contendo AN e IBU, em intumescimento em água destilada (Figura 36a).

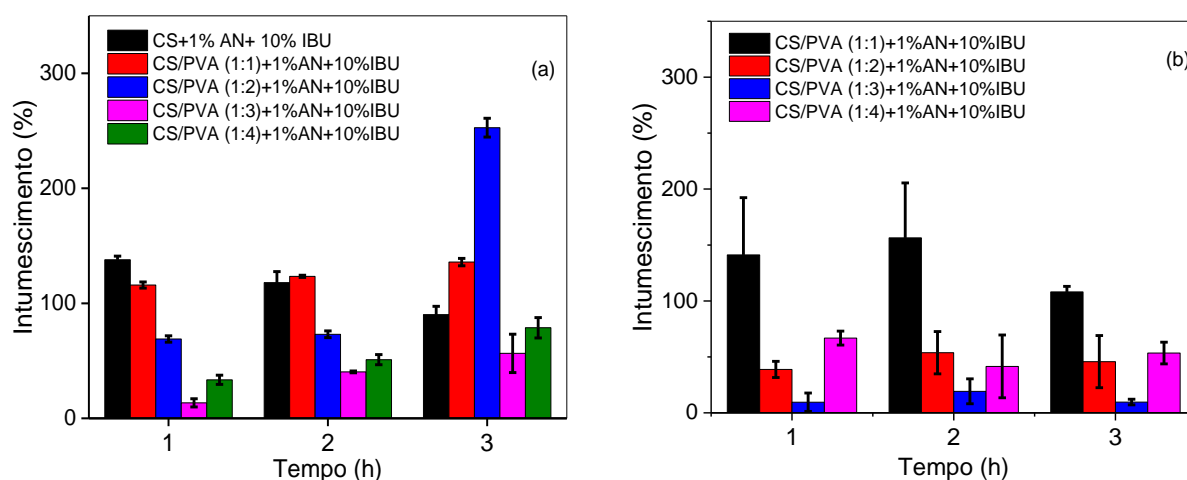


Figura 36 - Intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis com adição de argila (AN) e Ibuprofeno (IBU), em (a) água destilada (pH 6,05) e (b) PBS (pH 7,2).

Este comportamento de inchamento, é decisivo para uma adequada difusão de nutrientes e células. Além disso, o comportamento de inchamento das membranas é ideal, uma vez que no início do processo de cicatrização o pH é básico, favorecendo a liberação sustentada do medicamento e, uma vez que o pH começa a cair, aumenta a capacidade de absorção de água das membranas, com remoção consecutiva de exsudado do ferimento. Além disso, devido a sua alta hidrofiliicidade, as membranas

produzidas podem se tornar géis ao entrar em contato com fluidos biológicos, permitindo uma alta umidade na ferida, o que é outro requisito de um curativo ideal para feridas (Morgado *et al.*, 2017).

Tabela 8 - Intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis em água destilada (pH 6,05).

AMOSTRA	1 HORA	2 HORAS	3 HORAS
CS PURA	66,14 ± 9,91	126,34 ± 4,74	120,17 ± 5,1
CS/PVA (1:1)	91,95 ± 9,18	131,84 ± 11,34	184,15 ± 12,23
CS/PVA (1:2)	123,10 ± 3,78	146,50 ± 6,49	147,42 ± 3,83
CS/PVA (1:3)	38,56 ± 0,62	82,88 ± 3,44	126,03 ± 16,28
CS/PVA (1:4)	41,73 ± 1,75	72,33 ± 5,93	83,87 ± 2,51
PVA PURO	-	-	-
CS +1%AN	167,42 ± 12,46	134,15 ± 3,03	205,35 ± 13,57
CS/PVA (1:1) +1%AN	133,57 ± 3,45	148,48 ± 2,21	231,06 ± 6,82
CS/PVA (1:2) +1%AN	92,85 ± 1,48	108,47 ± 6,34	298,19 ± 11,18
CS/PVA (1:3) +1%AN	55,33 ± 4,16	29,20 ± 4,59	101,08 ± 9,90
CS/PVA (1:4) +1%AN	-	-	-
PVA +1%AN	-	-	-
CS +10%IBU	170,51 ± 4,83	161,60±7,64	147,24 ± 15,43
CS/PVA (1:1) +10%IBU	150,64 ± 5,43	-	331,14 ± 5,43
CS/PVA (1:2) +10%IBU	55,37 ± 4,06	82,78±2,38	164,17 ± 3,16
CS/PVA (1:3) +10%IBU	18,65 ± 1,37	37,33±3,47	148,82 ± 4,16
CS/PVA (1:4) +10%IBU	33,50 ± 3,07	40,97±2,15	78,78 ± 2,88
PVA +10%IBU	-	-	-
CS +1%AN+10%IBU	137,92 ± 3,16	117,96 ± 9,62	90,16 ± 7,20
CS/PVA (1:1) +1%AN+10%IBU	115,94 ± 2,66	123,45 ± 0,94	135,87 ± 3,23
CS/PVA (1:2) +1%AN+10%IBU	68,97 ± 2,77	73,08 ± 2,93	252,74 ± 8,17
CS/PVA (1:3) +1%AN+10%IBU	13,44 ± 3,57	40,39 ± 0,82	57,83 ± 9,25
CS/PVA (1:4) +1%AN+10%IBU	33,49 ± 4,00	51,00 ± 4,41	78,77 ± 8,88
PVA +1%AN+10%IBU	-	-	-

Tabela 9 - Intumescimento para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis em solução tampão PBS (pH 7,2).

AMOSTRA	1 HORA	2 HORAS	3 HORAS
CS PURA	79,63 ± 5,94	77,26 ± 2,73	65,08 ± 1,88
CS/PVA (1:1)	94,37 ± 1,47	104,30 ± 6,90	97,81 ± 3,09
CS/PVA (1:2)	69,49 ± 3,02	115,44 ± 5,64	79,60 ± 6,75
CS/PVA (1:3)	56,65 ± 0,34	16,73 ± 0,48	75,50 ± 7,09
CS/PVA (1:4)	5,05 ± 1,70	3,37 ± 1,28	20,94 ± 0,16
PVA PURO	-	-	-
CS +1%AN	-	-	-
CS/PVA (1:1) +1%AN	72,14 ± 1,39	69,12 ± 11,03	82,54 ± 4,07
CS/PVA (1:2) +1%AN	96,71 ± 6,04	73,75 ± 5,30	40,38 ± 2,81
CS/PVA (1:3) +1%AN	42,85 ± 7,88	23,98 ± 1,76	25,72 ± 0,74
CS/PVA (1:4) +1%AN	18,68 ± 3,66	10,70 ± 3,05	18,18 ± 2,57
PVA +1%AN	-	-	-
CS +10%IBU	81,68 ± 4,96	92,33 ± 5,56	90,52 ± 0,56
CS/PVA (1:1) +10%IBU	85,50 ± 0,12	84,73 ± 0,98	79,65 ± 5,44
CS/PVA (1:2) +10%IBU	104,86 ± 2,40	66,00 ± 3,21	55,30 ± 2,06
CS/PVA (1:3) +10%IBU	25,72 ± 0,74	31,49 ± 2,11	28,76 ± 5,04
CS/PVA (1:4) +10%IBU	9,11 ± 2,94	10,11 ± 2,30	8,06 ± 1,00
PVA +10%IBU	-	-	-
CS +1%AN+10%IBU	99,39 ± 5,62	81,79 ± 4,85	140,50 ± 2,12
CS/PVA (1:1) +1%AN+10%IBU	141,19 ± 1,10	196,13 ± 5,38	108,05 ± 4,96
CS/PVA (1:2) +1%AN+10%IBU	34,70 ± 1,44	48,84 ± 6,70	40,17 ± 3,80
CS/PVA (1:3) +1%AN+10%IBU	9,57 ± 2,34	19,15 ± 3,73	9,63 ± 2, 18
CS/PVA (1:4) +1%AN+10%IBU	63,23 ± 1,57	36,44 ± 1,39	58,46 ± 6,22
PVA +1%AN+10%IBU	-	-	-

5.5. Ângulo de Contato

A tensão superficial de um líquido permite avaliar características qualitativas e quantitativas da superfície do sólido sobre o qual este líquido está depositado. A medida do ângulo de contato é um dos métodos mais utilizado para analisar a tensão superficial de sólidos, pois pode determinar a interação entre o líquido e o sólido. O comportamento do ângulo de contato (θ) pode ocorrer para diferentes situações de molhabilidade de uma superfície: para ângulos entre $0^\circ \leq \theta < 90^\circ$, a superfície é dita hidrofílica e entre $90^\circ < \theta \leq 180^\circ$, a superfície é hidrofóbica (Assis, 2010).

Como descrito por Kang *et al.* (2010), os curativos de quitosana e PVA apresentaram ângulo de contato em torno de $(65,2)^\circ$, valores próximos também foram encontrados neste trabalho, que estão numa média de $(63,50 \pm 2,69)^\circ$ para valores encontrados no ensaio em soro fisiológico e $(61,12 \pm 4,21)^\circ$ para ensaio em água destilada (pH 5,20). Já para ensaio em PBS a média dos valores encontrados foi de $(63,55 \pm 1,95)^\circ$. Esses valores são considerados adequados ao tratamento de lesões cutâneas. Todas as amostras foram avaliadas com gota séssil de soro fisiológico (pH 6,84), PBS (pH 7,2). e água destilada (pH 5,2). As médias dos resultados obtidos para os ângulos de contato podem ser observados nas Tabela 10 a12.

O ângulo de contato para o hidrogel de quitosana pura apresenta valores muito variáveis. (Hamilton et al., 2006; Hsu et al., 2004) encontraram valores próximos a 80° , para quitosana que apresentaram grau de desacetilação em torno de 76,1%, em pH 5,5 (água destilada), já Shi *et al.* (2008) e Zheng *et al.* (2009), relataram valores próximos de 70° , para quitosana com grau de desacetilação em 71% e 83,7% respectivamente, referente ao pH 5,5 (água destilada). Nesta pesquisa foi obtido o valor de $(69,56 \pm 4,01)^\circ$ para água destilada (pH 5,20) e $(60,34 \pm 6,99)^\circ$ em soro fisiológico (pH 6,84), para a quitosana com grau de desacetilação de 85%, o qual corroborou com os valores encontrados por Assis (2010) e Cardoso *et al.* (2012), que obtiveram valores em torno de 63% para quitosana com grau de desacetilação de 90%, em água destilada (pH 5,5).

Diante disso, tem-se que quanto maior o grau de desacetilação da quitosana menor será o ângulo de contato, então a molhabilidade será maior, ou seja, atribui-se a hidrofiliidade da quitosana aos grupos hidroxila e amino presentes em sua estrutura (Chen *et al.*, 2008) e também as cargas positivas, que surgem quando os

grupos aminos são protonados, diminuindo a energia livre da superfície, o que acarreta numa melhora da característica de molhabilidade (Zheng *et al.*, 2009). Resultado de molhabilidade em torno de $(58,7 \pm 2,94)^\circ$ foi observado para a quitosana em PBS (pH 7,2). Valor este semelhante ao obtido para a quitosana em soro fisiológico (pH 6,84).

Para o PVA, só foi possível medir o ângulo de contato apenas em PBS (pH 7,2) estando em $(62,32 \pm 2,54)^\circ$. O que pode ter ocorrido é que provavelmente devido a presença de maior teor de grupos OH na superfície do PVA, faz com que ele solubilize mais facilmente quando na presença de água destilada (pH 5,20) ou caso soro fisiológico com (pH 6,84) (Jayasekara *et al.*, 2004; Limberger, 2015).

Para os hidrogéis CS/PVA, a molhabilidade em soro fisiológico observou-se uma média dos ângulos de contato de $(63,50 \pm 2,69)^\circ$ em soro fisiológico, $(61,12 \pm 4,21)^\circ$ em água destilada e $(63,55 \pm 1,95)^\circ$ em PBS, pôde-se observar que não ocorreu mudanças significativas da molhabilidade em relação aos fluidos.

Para as diferentes composições CS/PVA contendo AN, observa-se uma média de $(69,88 \pm 4,25)^\circ$ em soro fisiológico, $(61,93 \pm 3,06)^\circ$ em água destilada e $(62,96 \pm 2,62)^\circ$ em PBS (pH 7,2), sendo observada o maior em soro fisiológico. No geral, os hidrogéis contendo a argila para os três fluidos, apresentaram ângulo de contato com valores maiores quando comparados com as misturas sem argila (Tabela 10 à Tabela 12), ou seja, ao adicionar argila na matriz polimérica, o ângulo de contato é aumentado como resultado da diminuição da propriedade hidrofílica. Haraguchi *et al.* (2005), em seus estudos sobre uma rede Poli (N-isopropil acrilamida)(PNIPA)/argila perceberam que uma mistura orgânica/inorgânica, pode exibir hidrofobicidade alta, embora todos os constituintes sejam hidrófilicos nas condições de teste. De forma geral, pode-se afirmar que a molhabilidade é regida pela presença de grupos polares e não-polares em uma superfície, embora fatores como rugosidade e pressão atmosférica tenham papéis importantes no ângulo medido (Assis, 2010).

Já para as composições CS/PVA contendo IBU, observa-se médias de $(49,77 \pm 4,16)^\circ$ em soro fisiológico, $(54,93 \pm 3,33)^\circ$ em água destilada e $(47,69 \pm 2,61)^\circ$ em PBS (pH 7,2), esses resultados de ângulos de contato são menores que para as composições sem IBU, indicando uma maior molhabilidade quando adicionado o fármaco. Entre os três ensaios, tem-se que a maior molhabilidade foi em água

destilada, podendo ser explicado pelo fato de em pH ácido, a afinidade de fármaco-polímero ser mantida, aumentando o ângulo de contato. Por outro lado, em pH neutro, as interações são quebradas diminuindo o ângulo de contato, aumentando a molhabilidade. Sendo assim, as interações Ibuprofeno com polissacarídeos determinam fortemente o desempenho de suas dispersões aquosas e hidrogéis devido às moléculas da droga interagir com os polímeros através de interações hidrofóbicas e eletrostática (Rodriguez *et al.*, 2003)

As composições CS/PVA com adição de AN e IBU, apresentaram média de ângulo de contato em soro fisiológico ($59,73 \pm 1,58$)°, em água destilada ($59,86 \pm 7,40$)° e em PBS ($53,96 \pm 2,87$)°.

Segundo Wiacek (2015), o ângulo de contato é afetado pela composição, estrutura e rugosidade da superfície dos filmes, onde reduzindo a rugosidade aumenta o ângulo de contato. Comportamento semelhante foi observado nas composições CS/PVA com adição de AN e IBU, usando os três tipos de fluidos em estudo, onde pode-se observar que o ângulo de contato no geral aumentou, exibindo certo caráter hidrofóbico com exceção da amostra CS/PVA (1:4) + 1%AN + 10%IBU, onde o caráter hidrofílico foi dominante, especialmente para os fluidos soro fisiológico e PBS.

Esses resultados de hidrofiliidade permitem a obtenção de hidrogéis adequados para uso em contato com queimaduras, permitindo uma elevada umidade quando em contato com exsudato da ferida, requisito necessário em um curativo ideal (Morgado *et al.*, 2014).

Tabela 10 - Valores de ângulos de contato para os hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de CS/PVA, usando soro fisiológico (pH 6,84).

AMOSTRAS	ÂNGULO DE CONTATO (°)	AMOSTRAS	ÂNGULO DE CONTATO (°)
CS PURA	60,34 ± 6,99	CS +10%IBU	53,34 ± 7,01
CS/PVA (1:1)	62,76 ± 5,32	CS/PVA (1:1) +10%IBU	54,51 ± 5,76
CS/PVA (1:2)	70,61 ± 3,01	CS/PVA (1:2) +10%IBU	65,37 ± 1,07
CS/PVA (1:3)	69,74 ± 1,16	CS/PVA (1:3) +10%IBU	38,18 ± 3,21
CS/PVA (1:4)	50,89 ± 1,27	CS/PVA (1:4) +10%IBU	45,55 ± 3,52
PVA PURO	-	PVA +10%IBU	58,99 ± 3,06
Média 63,50 ± 2,69		Média 49,77 ± 4,16	
CS +1%AN	41,99 ± 1,47	CS +1%AN + 10%IBU	54,99 ± 1,70
CS/PVA (1:1) +1%AN	69,78 ± 1,14	CS/PVA (1:1) +1%AN + 10%IBU	52,38 ± 1,63
CS/PVA (1:2) +1%AN	75,40 ± 2,40	CS/PVA (1:2) +1%AN + 10%IBU	74,72 ± 1,63
CS/PVA (1:3) +1%AN	77,54 ± 4,93	CS/PVA (1:3) +1%AN + 10%IBU	69,89 ± 2,38
CS/PVA (1:4) +1%AN	63,55 ± 3,03	CS/PVA (1:4) +1%AN + 10%IBU	41,94 ± 0,68
PVA +1%AN	39,73 ± 1,15	PVA +1%AN + 10%IBU	-
Média 69,88 ± 4,25		Média 59,73 ± 1,58	

Tabela 11 - Valores de ângulos de contato para os hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de CS/PVA, usando PBS (pH 7,2).

AMOSTRAS	ÂNGULO DE CONTATO (°)	AMOSTRAS	ÂNGULO DE CONTATO (°)
CS PURA	58,7 ± 2,94	CS +10%IBU	59,78 ± 1,40
CS/PVA (1:1)	65,31 ± 1,97	CS/PVA (1:1) +10%IBU	58,4 ± 2,13
CS/PVA (1:2)	60,89 ± 3,16	CS/PVA (1:2) +10%IBU	57,01 ± 4,21
CS/PVA (1:3)	64,20 ± 1,23	CS/PVA (1:3) +10%IBU	38,7 ± 1,23
CS/PVA (1:4)	63,81 ± 1,45	CS/PVA (1:4) +10%IBU	36,65 ± 2,86
PVA PURO	-	PVA +10%IBU	55,76 ± 1,77
Média 63,55 ± 1,95		Média 47,69 ± 2,61	
CS +1%AN	64,73 ± 1,83	CS +1%AN + 10%IBU	65,44 ± 2,17
CS/PVA (1:1) +1%AN	60,19 ± 1,73	CS/PVA (1:1) +1%AN + 10%IBU	49,91 ± 2,72
CS/PVA (1:2) +1%AN	66,95 ± 1,93	CS/PVA (1:2) +1%AN + 10%IBU	63,18 ± 2,8
CS/PVA (1:3) +1%AN	57,7 ± 4,03	CS/PVA (1:3) +1%AN + 10%IBU	59,57 ± 1,01
CS/PVA (1:4) +1%AN	66,98 ± 2,8	CS/PVA (1:4) +1%AN + 10%IBU	43,19 ± 4,96
PVA +1%AN	51,48 ± 1,52	PVA +1%AN + 10%IBU	-
Média 62,96 ± 2,62		Média 53,96 ± 2,87	

Tabela 12 - Valores de ângulos de contato para os hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de CS/PVA, usando água destilada (pH 5,20).

AMOSTRAS	ÂNGULO DE CONTATO (°)	AMOSTRAS	ÂNGULO DE CONTATO (°)
CS PURA	69,56 ± 4,01	CS +10%IBU	65,44 ± 2,17
CS/PVA (1:1)	57,7 ± 4,07	CS/PVA (1:1) +10%IBU	60,90 ± 3,7
CS/PVA (1:2)	58,37 ± 1,05	CS/PVA (1:2) +10%IBU	55,36 ± 3,7
CS/PVA (1:3)	62,30 ± 1,84	CS/PVA (1:3) +10%IBU	48,04 ± 2,16
CS/PVA (1:4)	71,65 ± 3,13	CS/PVA (1:4) +10%IBU	55,41 ± 3,76
PVA PURO	62,32 ± 2,54	PVA +10%IBU	57,06 ± 7,23
Média 61,12 ± 4,21		Média 54,93 ± 3,33	
CS +1%AN	62,97 ± 2,52	CS +1%AN +10%IBU	62,83 ± 0,53
CS/PVA (1:1) +1%AN	56,6 ± 1,68	CS/PVA (1:1) +1%AN+10%IBU	63,23 ± 4,25
CS/PVA (1:2) +1%AN	65,59 ± 1,57	CS/PVA (1:2) +1%AN+10%IBU	59,03 ± 1,73
CS/PVA (1:3) +1%AN	55,62 ± 5,66	CS/PVA (1:3) +1%AN+10%IBU	62,08 ± 3,71
CS/PVA (1:4) +1%AN	69,89 ± 3,33	CS/PVA (1:4) +1%AN+10%IBU	66,15 ± 2,47
PVA +1%AN	60,61 ± 0,52	PVA +1%AN+10%IBU	56,89 ± 3,49
Média 61,93 ± 3,06		Média 59,86 ± 7,40	

5.6. Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

A avaliação da liberação *in vitro* do fármaco Ibuprofeno incorporado nos hidrogéis CS/PVA e de CS/PVA + 1%AN, nas diferentes composições, foi realizada utilizando a técnica de espectrofotometria na região do ultravioleta-visível (UV-Vis).

A partir do uso da equação da reta (6), reportada na metodologia, foi possível determinar a absorbância, concentração, massa liberada e fração liberada do fármaco em relação a cada concentração ensaiada.

A liberação *in vitro* do fármaco foi estudada em solução tampão fosfato PBS (pH 7,2). O meio de liberação foi quantificado por medida direta da absorbância a 222 nm, feita no UV-Vis.

As Figura 37 a 38 apresentam os perfis de absorbância para os hidrogéis de CS/PVA + 10%IBU e de CS/PVA + 1%AN + 10%IBU, nas diferentes composições, em tempos predeterminados, totalizando um ensaio de 79 horas.

Os valores de absorbância apresentados (Figura 38) indicam mudanças quando ocorre a incorporação da argila nos hidrogéis. Para todas as composições, os perfis de absorbância apresentam valores entre 1 e 3.

A absorbância trata-se de um valor arbitrário, porém se torna necessário para os cálculos de concentração, massa e fração liberada do fármaco como serão apresentados nas figuras seguintes.

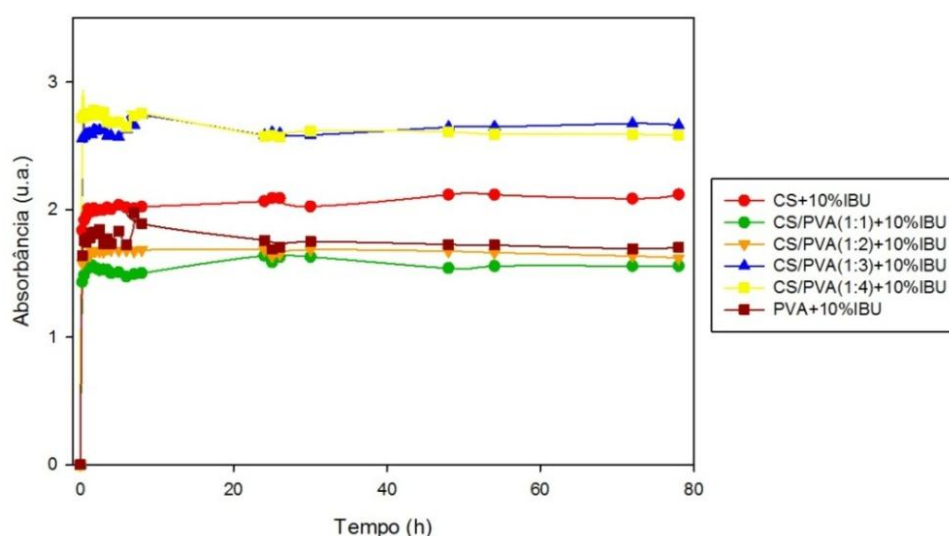


Figura 37 - Perfis de absorbância dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo IBU.

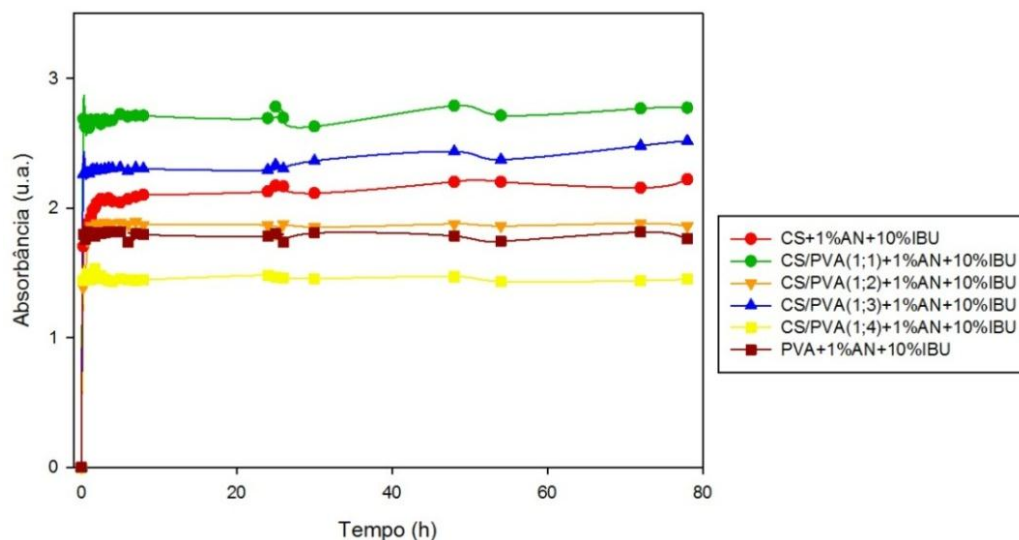


Figura 38 - Perfis de absorbância dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo AN e IBU.

A Figura 39 apresenta o perfil de concentração liberada do fármaco, para os hidrogéis CS e PVA puros, assim como, para as diferentes composições CS/PVA, contendo IBU. Observa-se que o hidrogel PVA + 10%IBU apresentou uma liberação de fármaco em menor concentração quando comparada a CS + 10%IBU, o que pode ser explicado pela formação de ligações de hidrogênio entre o IBU e o PVA, deixando uma menor fração de IBU para difundir no fluido PBS (Marques, 2011). Observa-se também, que o hidrogel com CS + 10%IBU apresentou uma liberação de fármaco bem maior, o que pode ser explicado pela interação eletrostática da quitosana com o ânion carboxilato do IBU (Qandil *et al.*, 2009).

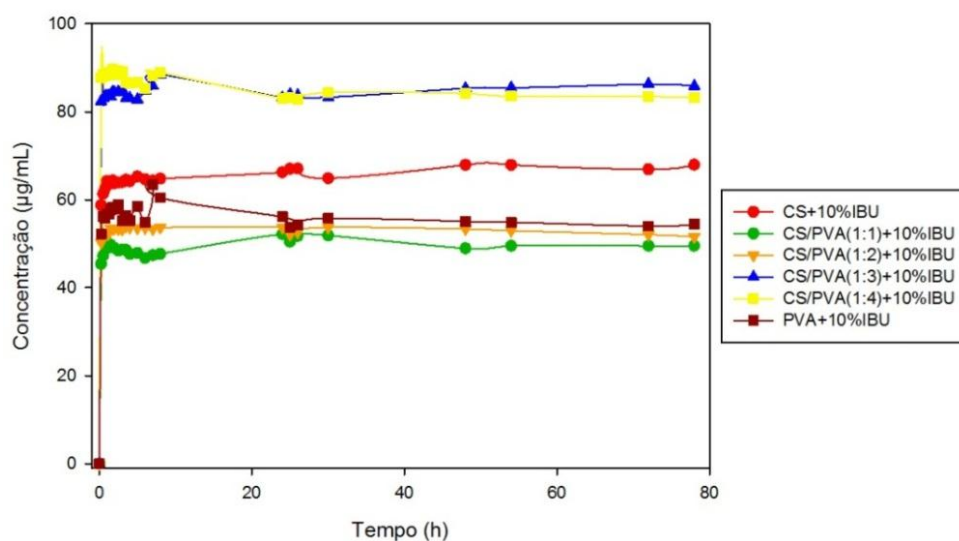


Figura 39 - Perfis de concentração dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo IBU.

Comparando os hidrogéis CS/PVA contendo IBU (Figura 39) foi possível identificar que a composição de menor concentração de IBU liberado no fluido PBS foi a (1:1), seguida da (1:2), (1:3) e (1:4) respectivamente. Após as 48 horas do ensaio, as amostras começam a apresentar um perfil constante na concentração da liberação do IBU até o fim da análise (79 horas).

O perfil de concentração da liberação do fármaco versus tempo para as composições com adição de argila e fármaco está apresentado na Figura 40. Observa-se que o perfil de concentração mudou quando comparado com o dos hidrogéis (Figura 39), ficando evidenciado que, para a composição CS/PVA (1:4), ocorre uma redução na concentração de fármaco liberado, enquanto que para a composição CS/PVA (1:1) é observado comportamento contrário, seguido das composições (1:2) e (1:3). Sugere-se que a presença da argila com o aumento do teor de PVA nas composições, favoreça num possível controle do perfil de liberação do fármaco em estudo.

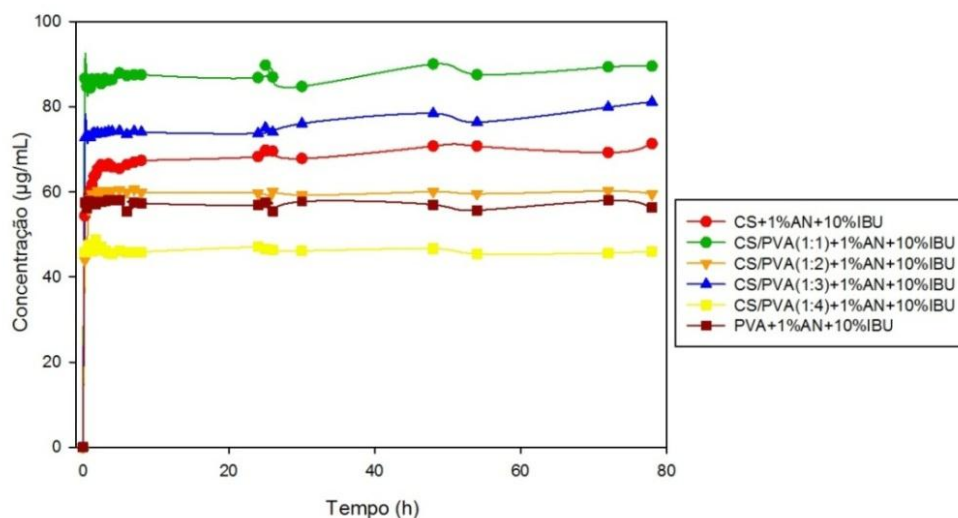


Figura 40 - Perfis de concentração dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo AN e IBU.

Comparando os resultados da massa liberada do fármaco para os hidrogéis preparados sem e com a incorporação da argila, respectivamente, Figura 41 e 42, foi possível detectar que o valor máximo de massa liberada aconteceu para as amostras CS+10%IBU (15 mg) e CS + 1%AN + 10%IBU (16 mg). Para o hidrogel PVA + 10%IBU a massa liberada ficou em torno de 14 mg, valor encontrado também para o PVA + 1%AN + 10%IBU.

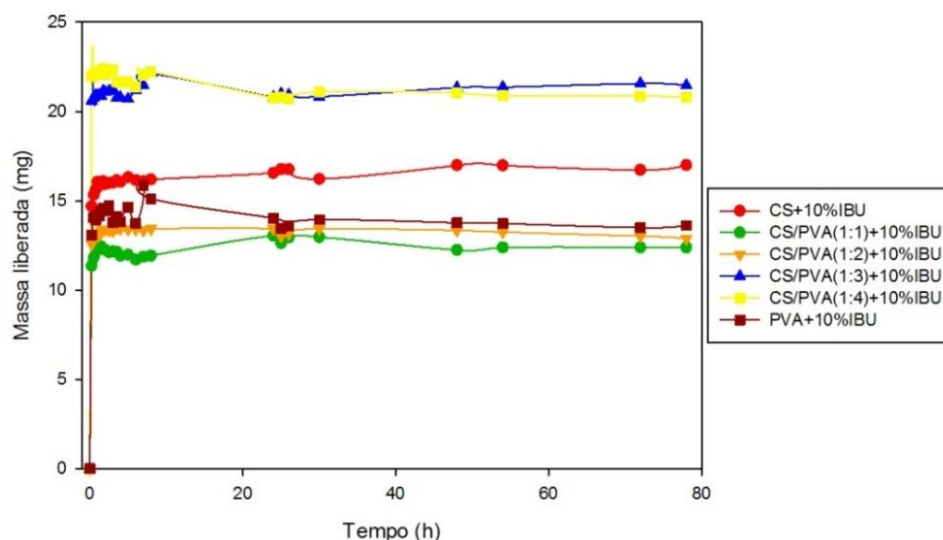


Figura 41 - Perfis de massa liberada de IBU dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, sem AN.

Para os hidrogéis contendo o fármaco IBU, verificou-se que as massas liberadas do fármaco ficaram em 12 mg para as composições (1:1) e (1:2) e 24 mg para as composições (1:3) e (1:4). Já as composições contendo o fármaco AN e IBU, tem-se massas liberadas de 23 mg para a composição (1:1), 14 mg para (1:2), 18 mg (1:3) e 12 mg (1:4). Em destaque está a composição de CS/PVA (1:4), que com a adição de argila a composição CS/PVA (1:4) + 1%AN + 10%IBU, apresentou uma massa liberada de aproximadamente 12 mg. Para tanto, a composição que menos liberou foi CS/PVA (1:4) + 1%AN + 10%IBU contendo além da argila, teores elevados de PVA, o que pode ter favorecido no controle do perfil de liberação do fármaco.

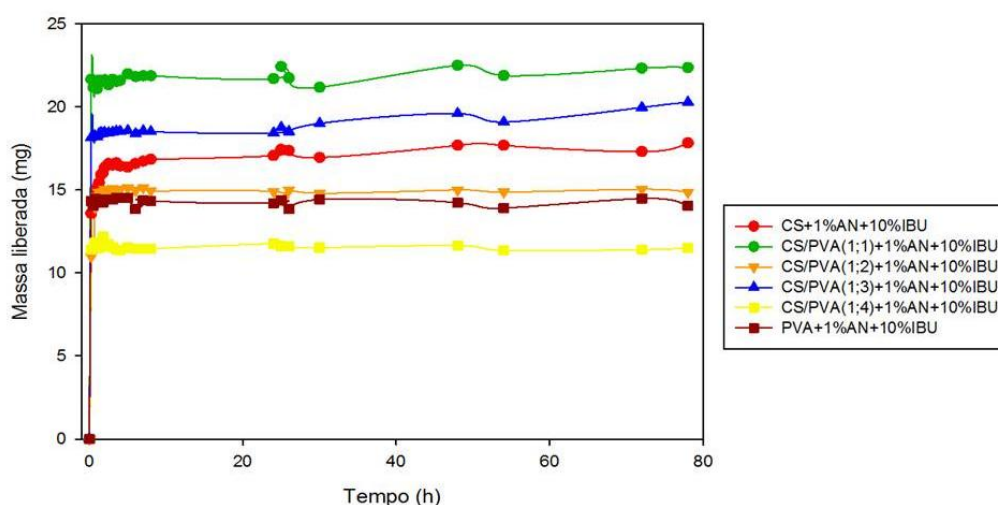


Figura 42 - Perfis de massa liberada de IBU dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo AN.

A fração liberada para os hidrogéis está apresentada nas Figura 43 e 44. Comparando os hidrogéis sem e com a incorporação da argila, para CS+10%IBU, pôde-se observar que a porcentagem máxima de fármaco liberado foi de aproximadamente 79%, já a mesma composição com argila ficou por volta de 82%.

Na amostra de PVA + 10%IBU (Figura 43), a liberação máxima de fármaco foi de aproximadamente 72% e a composição com a incorporação de argila foi de 68% (Figura 44), como explicado no estudo da concentração.

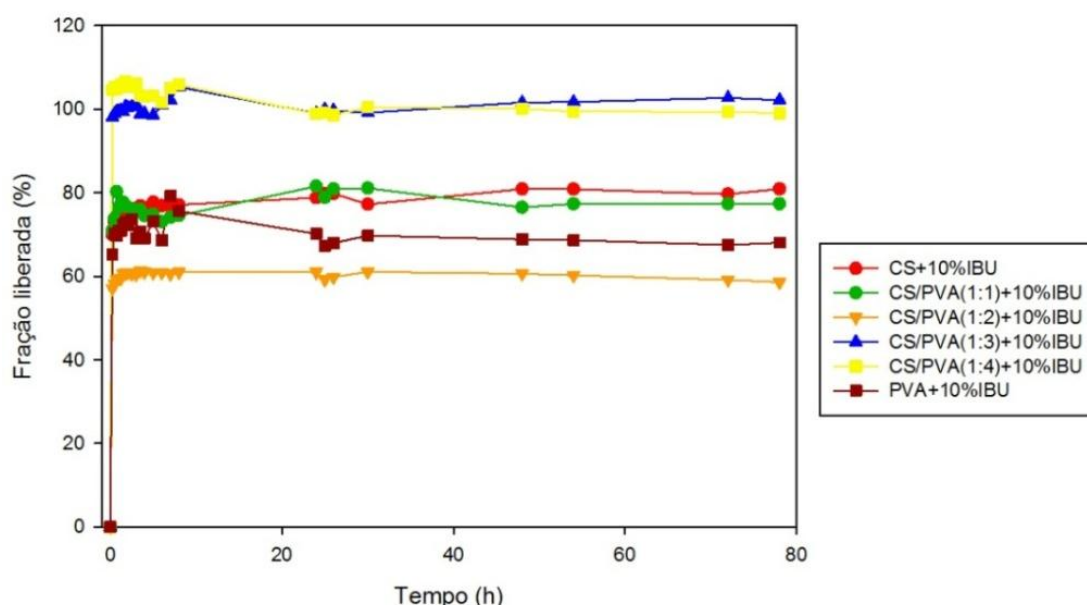


Figura 43 - Perfis de fração liberada de IBU dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo Ibuprofeno.

Para os hidrogéis com IBU e sem argila, as frações liberadas foram de 78% para composição (1:1), 60% para composição (1:2), 110% para composição (1:4) e 100% para a composição (1:3), e, com a incorporação da argila e IBU, as frações foram de 100% para (1:1) e 70% para (1:2), 90% (1:3) e 58% para a composição CS/PVA (1:4). Para tanto, pode-se observar que a fração liberada foi menor para a composição (1:4), contendo argila e IBU.

Após análises dos gráficos de liberação de fármaco, e sabendo que para o uso dérmico de hidrogéis se faz necessário uma liberação mais controlada, por mais tempo e de forma constante, pode-se afirmar que tanto o maior teor de PVA, quanto a incorporação da argila nos hidrogéis de CS/PVA colaboraram para um maior controle no perfil de liberação do fármaco Ibuprofeno. Deste modo, a composição sugerida para tal uso é CS/PVA(1:4) +10%IBU+1%AN.

Esses resultados sugerem que a interação interfacial entre os componentes hidrogel/argila/fármaco assim como a natureza da argila e do fármaco empregados, podem afetar no grau de dispersão destes ao longo do hidrogel, alterando, conseqüentemente os perfis de liberação do fármaco que podem estar relacionados aos diferentes tipos de morfologias observados por DRX assim como pelo grau de cristalinidade das composições determinadas por DSC.

Os estudos de liberação de fármaco foram realizados em pH de 7,2. Levando em consideração as variações de pH da pele, que ocorrem durante o processo de cicatrização de queimaduras, o pH pode chegar a 8,0, como reportado por Osti (2008). Contudo, ao se utilizar o Ibuprofeno, um anti-inflamatório não-esteróide, seu efeito torna-se importante durante a fase inflamatória do processo de cicatrização, no qual o valor de pH da pele é básico, podendo assim evitar uma inflamação aguda da ferida (Morgado *et al.*, 2017).

Os perfis ampliados de absorbância, concentração, massa liberada e fração liberada em função do tempo para as diferentes composições de hidrogéis estão exibidas no Apêndice 4.

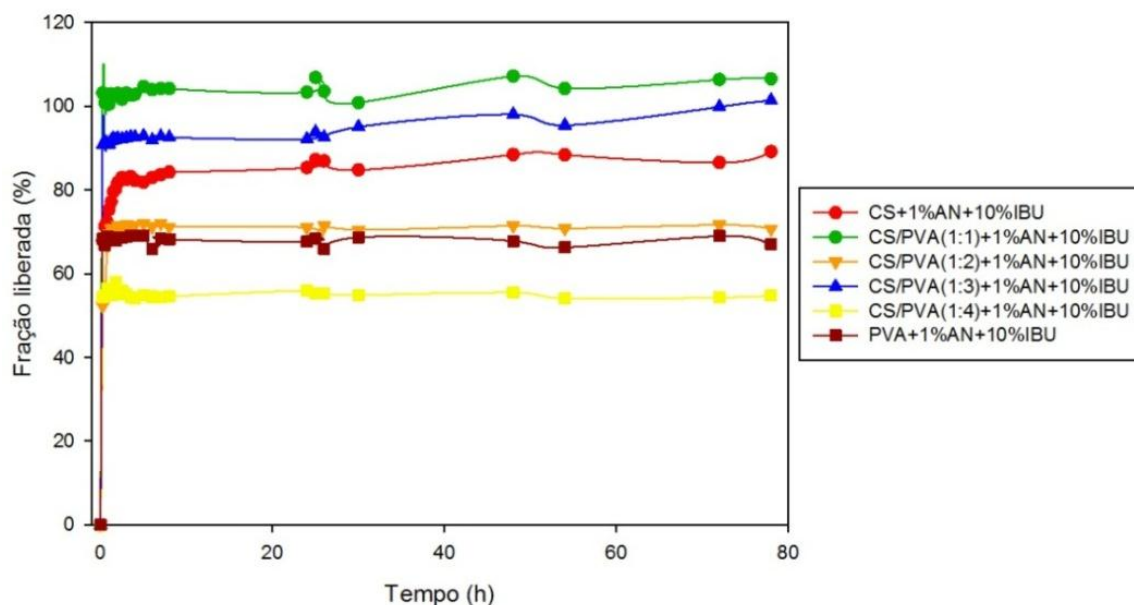


Figura 44 - Perfis de fração liberada de IBU dos hidrogéis CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo AN.

5.7. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As micrografias eletrônicas de varredura para as diferentes composições de hidrogéis CS, PVA e CS/PVA, sem e com a presença de argila e IBU, estão apresentadas das Figura 45 a 54.

Observa-se que a CS pura (Figura 45) apresenta uma superfície mais lisa que o PVA puro, porém cheia de pontos brancos que se assemelha talvez a agregados de impurezas. Verifica-se ainda que a mistura de CS com PVA nas diferentes proporções alteram a morfologia da superfície dos hidrogéis, sendo mais plana e sem rugosidade, a composição CS/PVA (1:3), ficando mais rugosa para a composição CS/PVA (1:4).

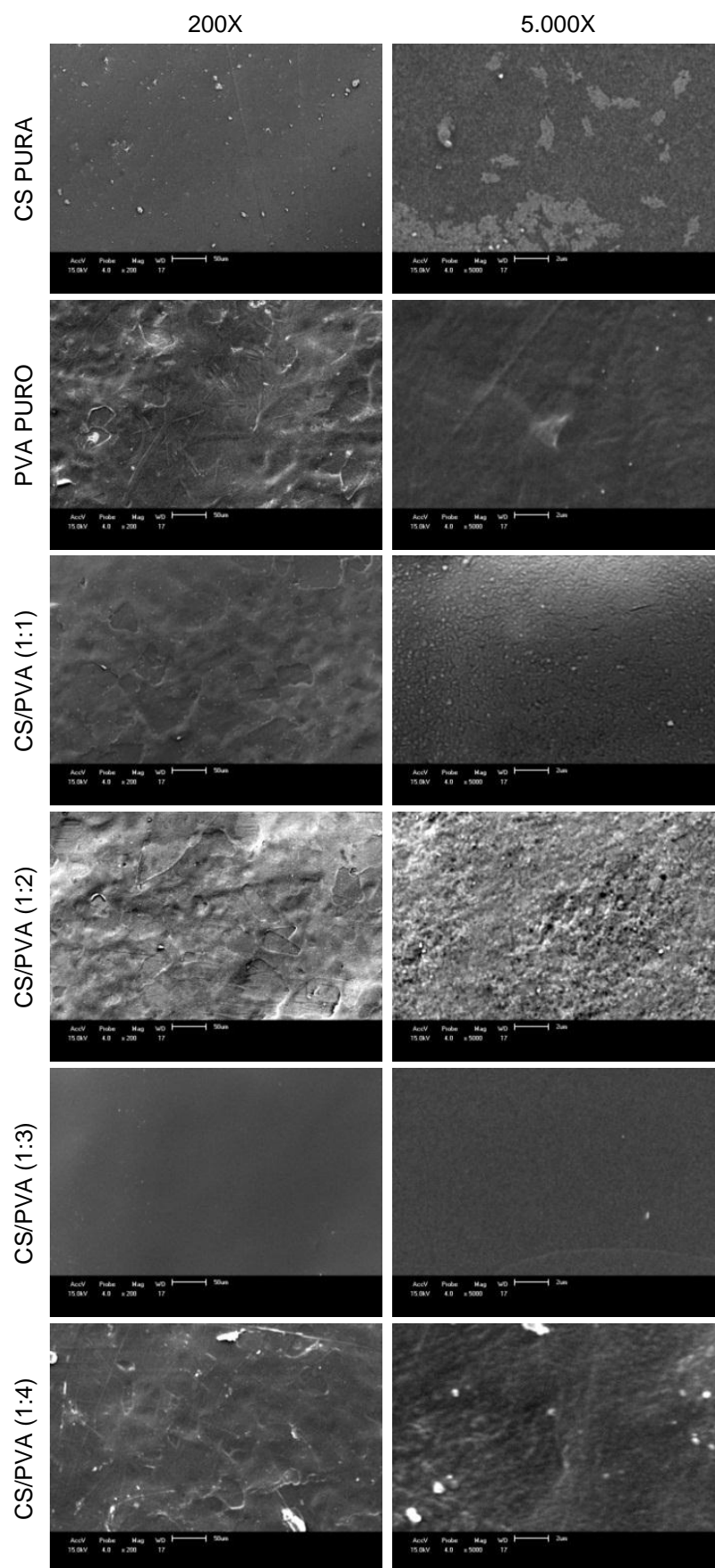


Figura 45 - Micrografias de MEV para CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.

A quitosana com adição de argila, apresenta morfologia com alguns aglomerados, porém bem distribuídos. De acordo com estudo realizado por (Wang *et al.*, 2005) a formação de aglomerados em sistemas quitosana/montmorilonita é resultado das interações aresta-aresta (*edge-edge*) dos grupos hidroxílicos presentes nas camadas octaédricas da montmorilonita.

A morfologia do PVA contendo argila, apresenta uma mistura mais íntima entre ambos os componentes, refletindo numa boa dispersão e distribuição da argila no PVA, não sendo possível a nítida observação de aglomerados na superfície da matriz como nas demais micrografias das diferentes composições de hidrogéis. Estando de acordo com a morfologia observada por Pandey *et al.* (2010).

Nas micrografias das diferentes composições de hidrogéis CS/PVA com a adição de argila (Figura 46), é possível observar a presença de alguns flocos referentes aos possíveis aglomerados mostrando que não houve uma boa dispersão da argila ao longo da matriz.

Morfologia semelhante foi observada por Oliveira *et al.* (2012) e por Reddy *et al.* (2016), quando analisaram hidrogéis nanoestruturados de CS/PVA contendo argilas esmectitas, laponite e montmorilonita sódica, respectivamente.

As micrografias apresentadas das Figura 47 a 54, mostram a morfologia das diferentes composições dos hidrogéis CS/PVA com adição de IBU e CS/PVA com adição de AN IBU antes e após o ensaio de liberação.

Em relação aos hidrogéis, após terem sido submetidos ao ensaio de liberação de IBU, observa-se a presença de poros, que pode ser atribuído à remoção dos cristais de Ibuprofeno, enfatizando o propósito da pesquisa, que seria a liberação do fármaco quando submetidos a condições que imitam os processos de absorção de medicamentos pelo organismo humano (Abdeen e Salahuddin, 2013; Bulut, 2014; Morgado *et al.*, 2014; PavaloIU *et al.*, 2014).

As micrografias da composição CS/PVA (1:1), contendo IBU, antes e depois da liberação do fármaco, estão apresentadas na Figura 47. É possível observar que antes da liberação de IBU, há a presença de aglomerados porosos em formato de agulhas, atribuído à presença do fármaco Ibuprofeno (IBU).

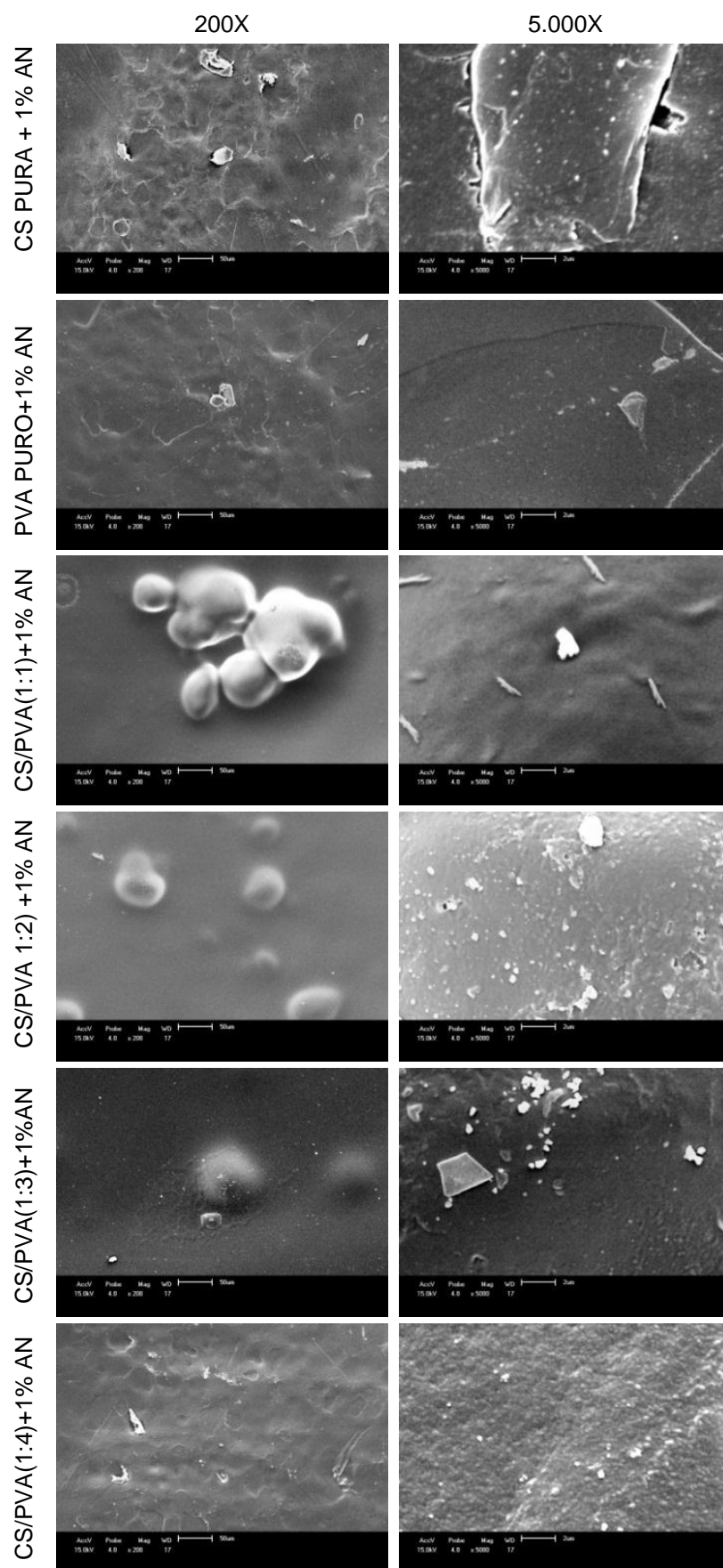


Figura 46 - Micrografias de MEV para CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, contendo argila

Estrutura semelhante foi reportada por Kassem e Labib (2017), que estudaram a rápida dissolução sublingual do fármaco almotriptano por meio de comprimido obtidos através da mistura com quitosana, PVA e polivinilpirrolidona (PVP), e observaram, em suas micrografias de MEV, que o fármaco apresentou uma estrutura altamente porosa e esponjosa após o processo de liofilização, proporcionando assim um caminho ideal para entrada de água e, sua imediata hidratação e dissolução do fármaco almotriptano, favorecendo a rápida liberação do fármaco como desejado em sua aplicação. (Shoukri *et al.*, 2009) analisaram a liberação da nimesulida, utilizando misturas de polivinilpirrolidona (PVP), gelatina, glicina, contendo ainda PEG, agentes surfactantes sorbitol, para confecção de comprimidos para dissolução por via oral. Através das imagens de MEV, eles observaram que as estruturas esponjosas variaram em função do PVP utilizado, que é solúvel em água, sugerindo que a sua presença afetou significativamente a estrutura interna dos comprimidos elaborados, impactando na molhabilidade e na dissolução dos comprimidos finais. Por outro lado, observa-se após a liberação do IBU na composição, que há o desaparecimento dos cristais referentes ao IBU, sendo observada (aumento de 5.000X) a presença de poros na superfície, que provavelmente referem-se à extração do fármaco.

Estruturas porosas também foram observadas nas micrografias para a composição CS/PVA (1:2) contendo IBU, antes da sua liberação (Figura 48). Observa-se novamente a ausência desses cristais de IBU, depois da liberação do fármaco, surgindo maior número de poros superficiais, porém, em tamanhos menores, provavelmente devido à maior quantidade de PVA nesta composição em relação à composição anterior CS/PVA (1:1).

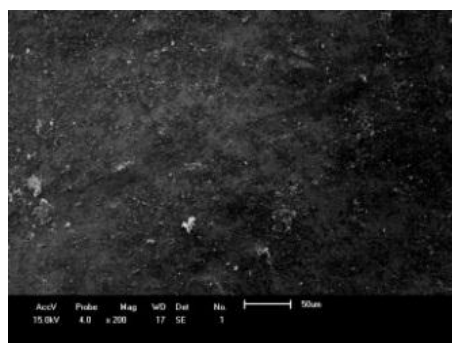
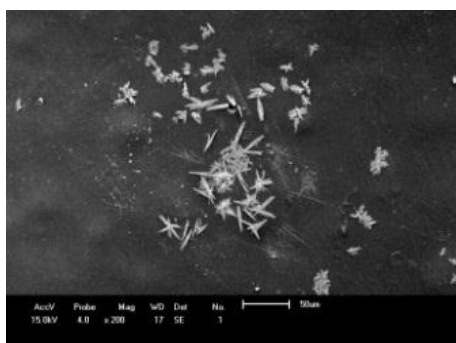
Observa-se que as micrografias de MEV da composição CS/PVA (1:3) contendo IBU, antes da liberação (Figura 49), apresentaram estruturas em formato de agulhas, porosas e alongadas pertencentes aos cristais do fármaco IBU, semelhantes às aquelas observadas nas composições (1:1) e (1:2) (Figura 47 e 48). Entretanto, pode-se verificar aglomerados de cristais (aumento 200x) e mais alongados (aumento 5.000X). Depois da liberação de IBU, tem-se a presença de uma morfologia esponjosa, não apresentando os cristais do fármaco e, os poros presentes são maiores e uniformes, demonstrando que o aumento do teor de PVA modificou a morfologia deste hidrogel no processo de liberação do fármaco.

CS/PVA (1:1) + 10%IBU

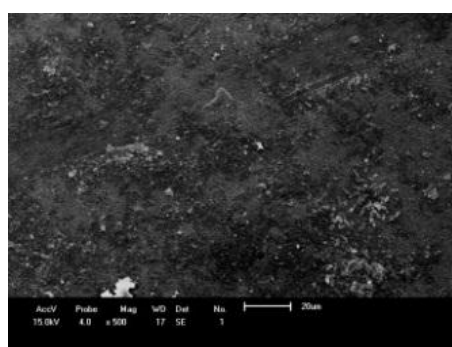
ANTES

DEPOIS

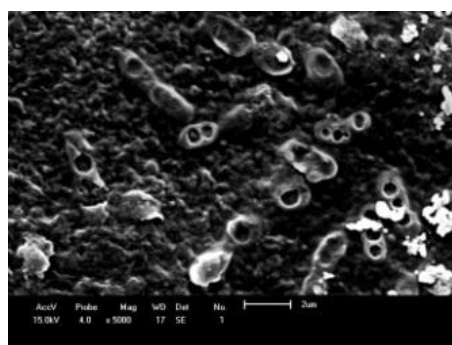
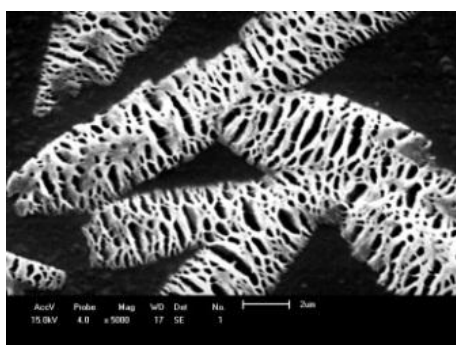
200X



500X



5.000X



10.000X

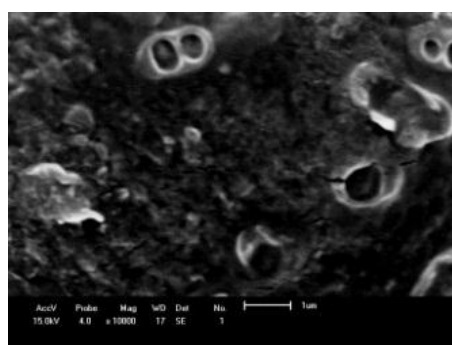
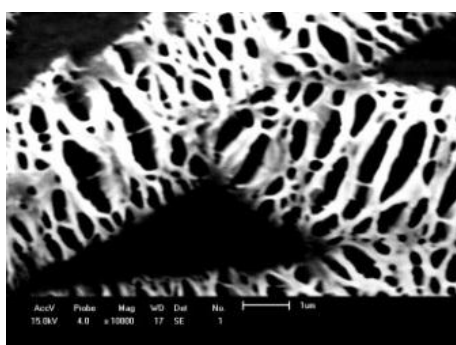


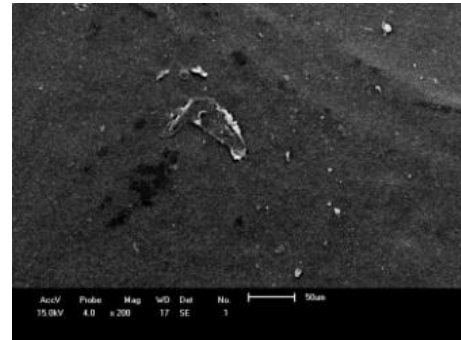
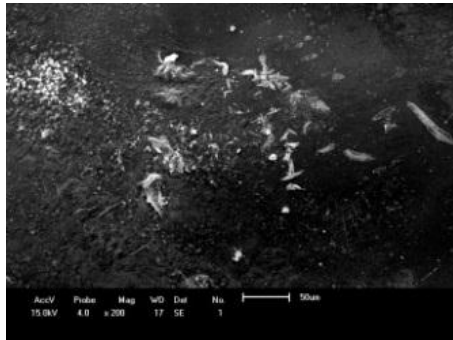
Figura 47 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:1) contendo 10% de IBU, antes e depois da liberação do fármaco.

CS/PVA (1:2) + 10%IBU

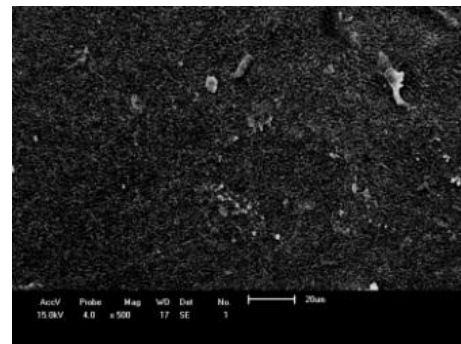
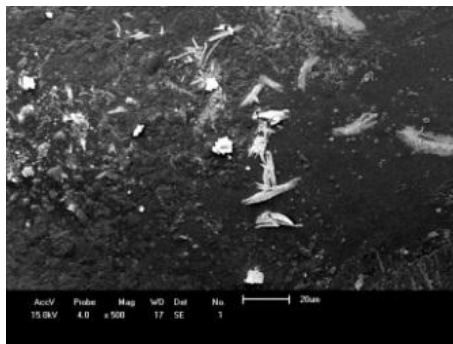
ANTES

DEPOIS

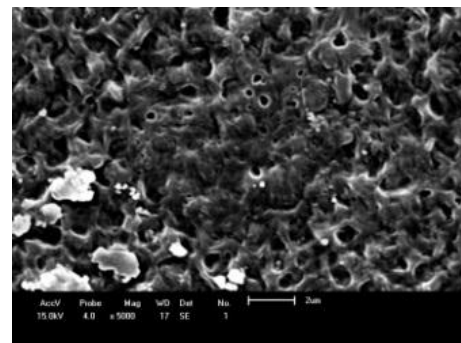
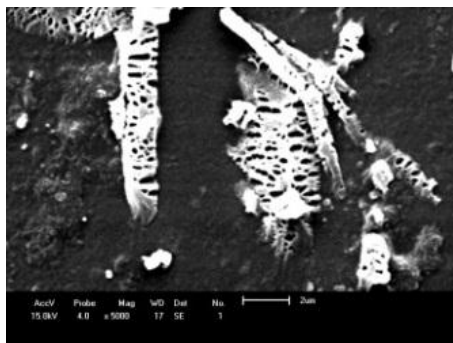
200X



500X



5.000X



10.000X

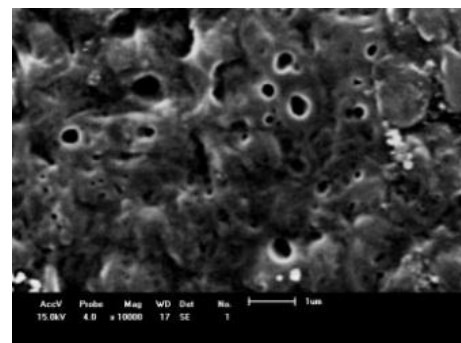
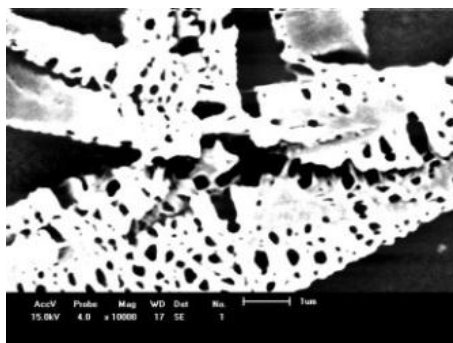


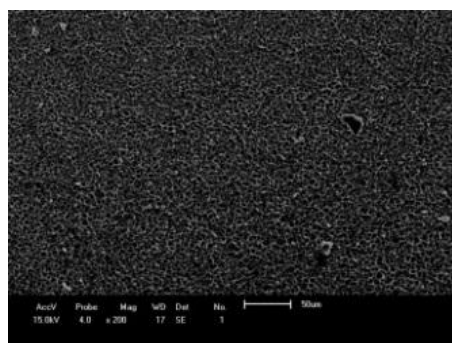
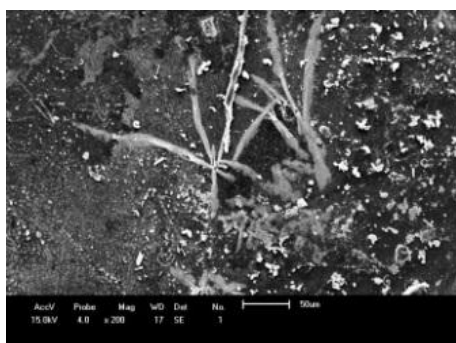
Figura 48 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:2) contendo 10% de IBU, antes e depois da liberação do fármaco.

CS/PVA (1:3) + 10%IBU

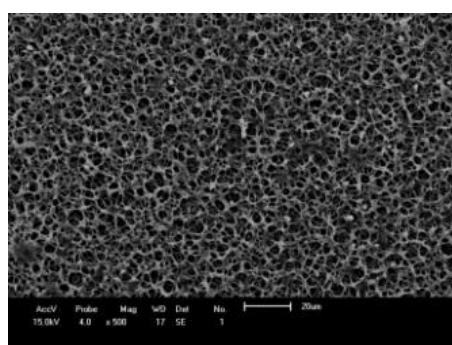
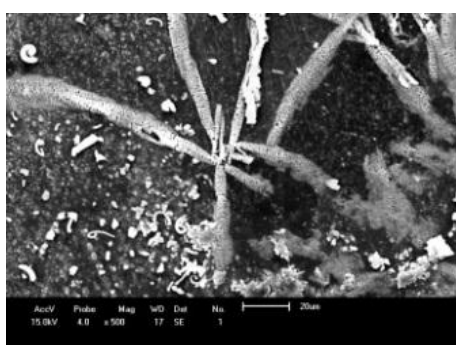
ANTES

DEPOIS

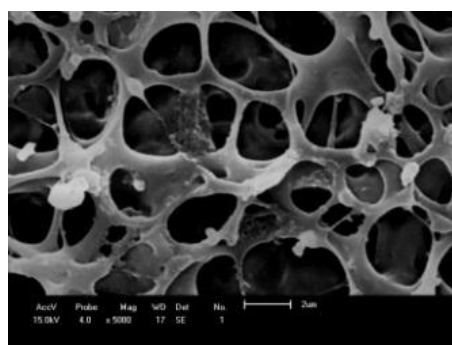
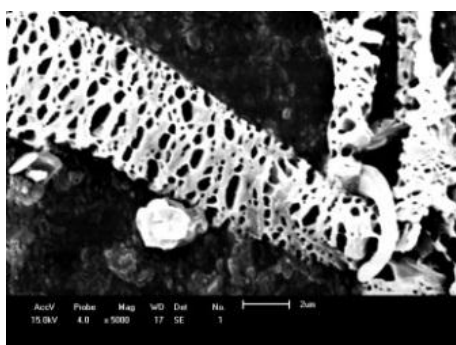
200X



500X



5.000X



10.000X

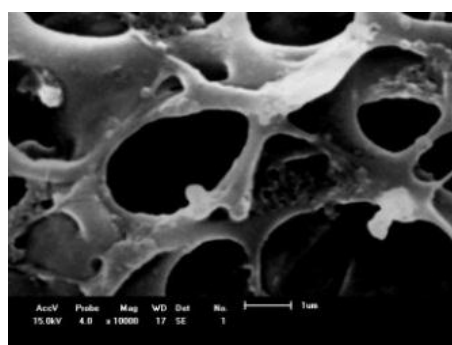
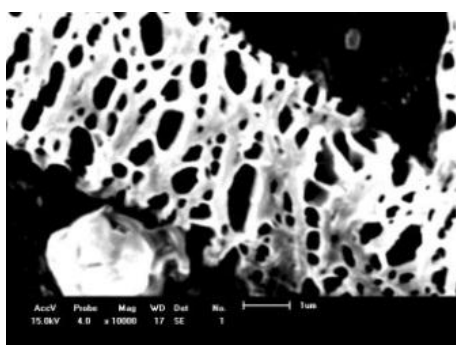


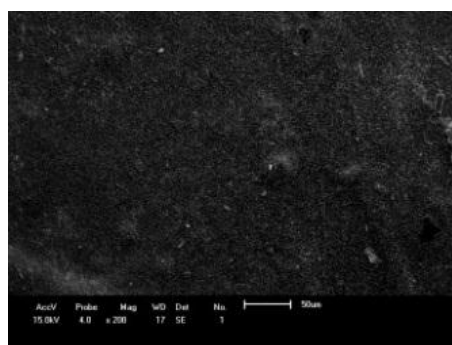
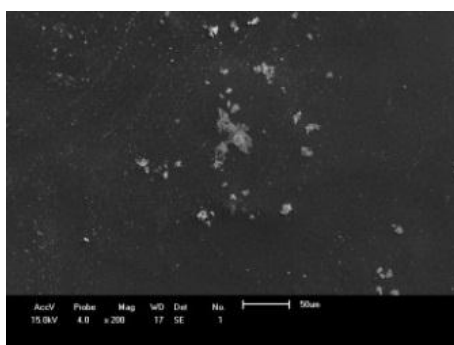
Figura 49 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:3) contendo 10% de IBU, antes e depois da liberação do fármaco.

CS/PVA (1:4) + 10%IBU

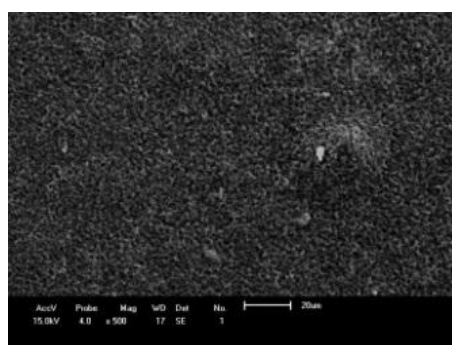
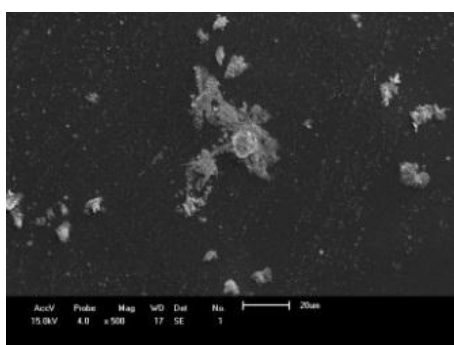
ANTES

DEPOIS

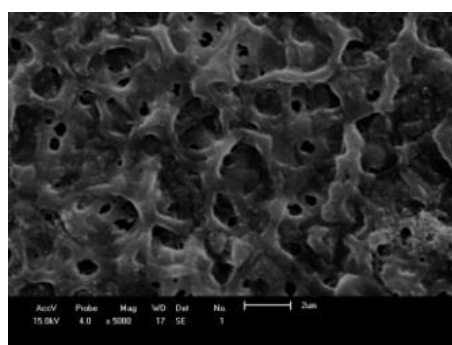
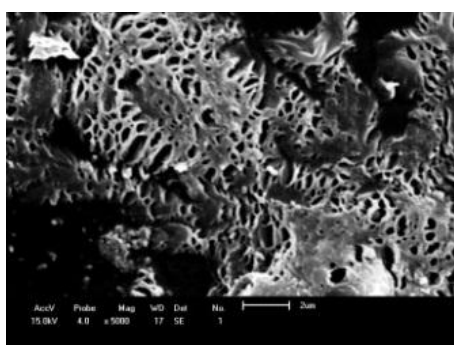
200X



500X



5.000X



10.000X

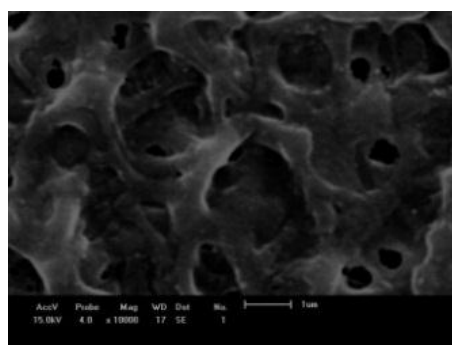
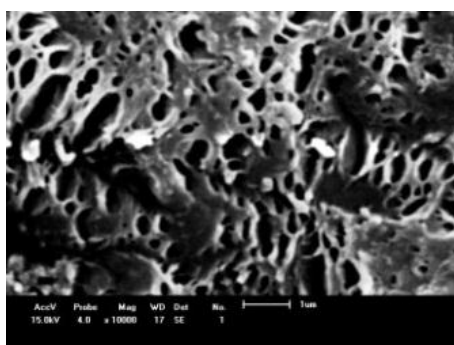


Figura 50 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:4) contendo 10% de IBU, antes e depois da liberação do fármaco.

Por fim, para a composição CS/PVA (1:4) contendo IBU, antes e após a liberação (Figura 50), verifica-se que os cristais de fármaco foram continuamente observados na morfologia dos hidrogéis, antes da liberação do IBU, apresentando estrutura esponjosa semelhante à Figura 49, sendo que os poros nesse caso, estão mais fechados/densos. Depois da liberação do IBU, os poros observados estão ligeiramente mais densos, que pode ser atribuído à quantidade de PVA presente neste hidrogel. Esta morfologia se assemelhou àquela reportada por Morgado *et al.* (2014) em composições de CS/PVA contendo Ibuprofeno.

Analisando a morfologia das diferentes composições CS/PVA contendo argila e Ibuprofeno, antes e depois da liberação do fármaco, é possível observar (Figura 51 a 54) a presença de aglomerados referentes à presença da argila nas composições, não sendo verificada a presença de cristais do fármaco, como aqueles observados anteriormente (Figura 47 a 50), provavelmente devido a uma maior interação entre a argila e o fármaco (Abdeen e Salahuddin, 2013).

Observa-se que, depois da liberação, a composição CS/PVA (1:1) +10 %IBU (Figura 68) e a CS/PVA (1:3) +1%AN +10% IBU apresentam morfologias semelhantes, com a presença de vazios, indicando possivelmente que ocorreu a extração do fármaco na liberação, independente da presença da argila.

As composições (1:1) e (1:2) apresentam morfologias semelhantes, sendo possível a visualização apenas de aglomerados de argila, antes e depois da liberação.

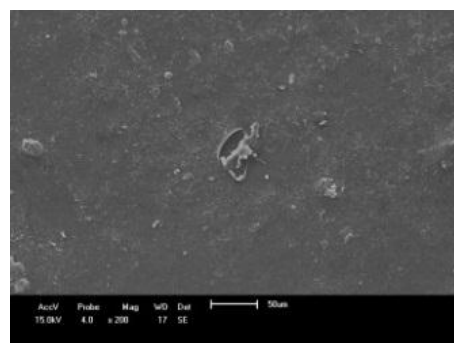
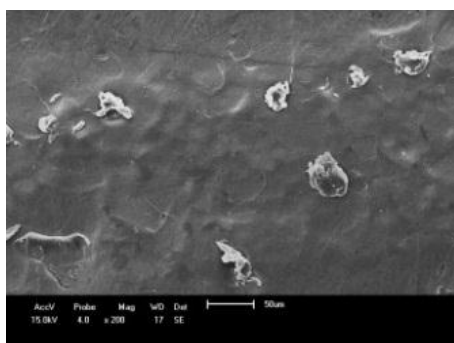
Para a composição CS/PVA (1:4) +1%AN+10%IBU, antes da liberação, observa-se a presença de cristais de IBU, como descritos na composição (1:4) sem argila (Figura 50). Entretanto, na composição CS/PVA (1:4) + 1%AN +10%IBU, após a liberação de IBU, é possível verificar a presença de alguns cristais de IBU, o que corroborou com o resultado do ensaio de liberação, no qual foi detectado um melhor controle de liberação de fármaco, justificando a influência do teor de PVA e a adição de argila no melhor controle do perfil de liberação para ser usado como curativo.

CS/PVA (1:1) + 1% AN + 10%IBU

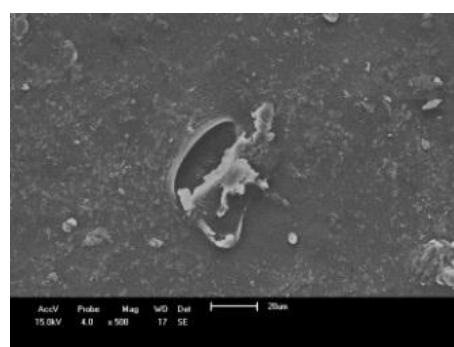
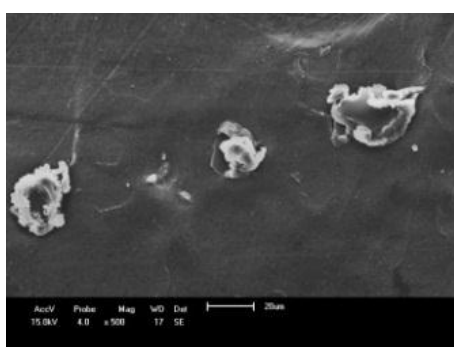
ANTES

DEPOIS

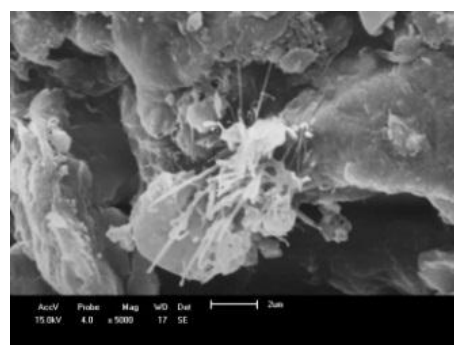
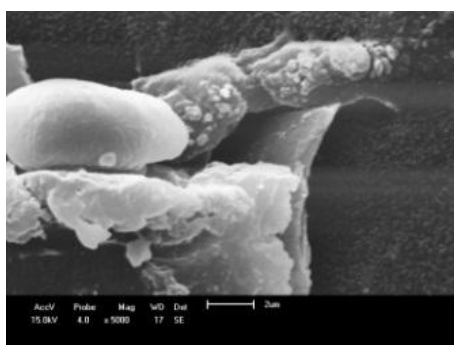
200X



500X



5.000X



10.000X

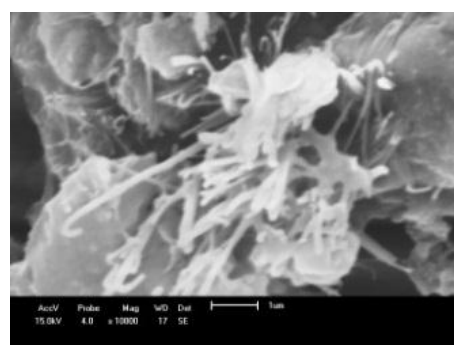
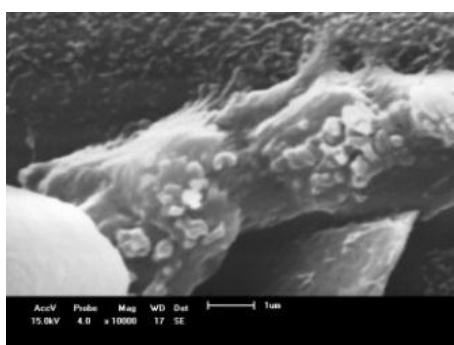


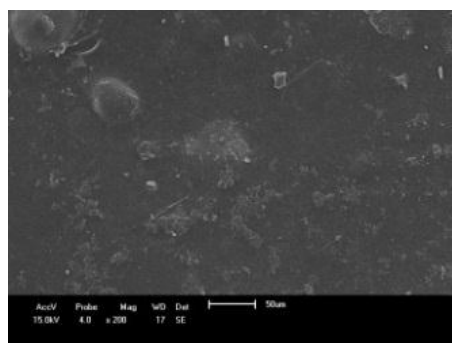
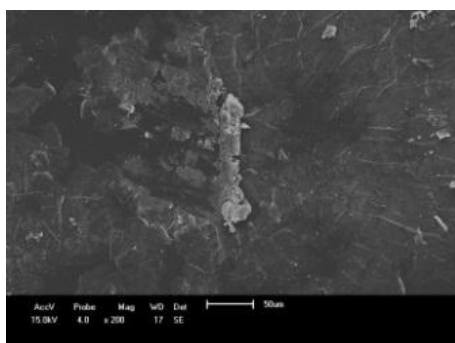
Figura 51 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:1), contendo 1%AN e 10% de IBU, antes e depois da liberação do fármaco.

CS/PVA (1:2) + 1% AN + 10%IBU

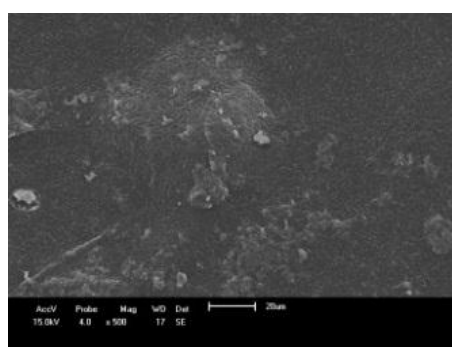
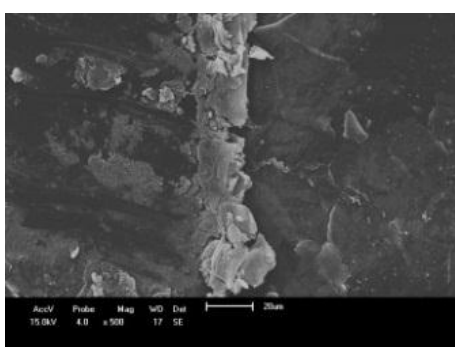
ANTES

DEPOIS

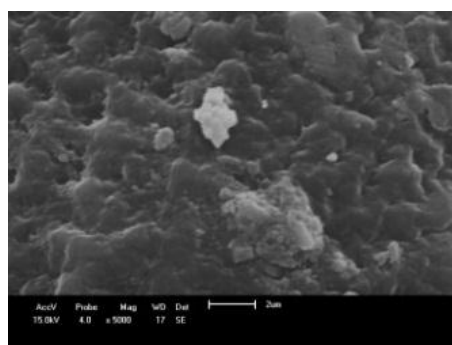
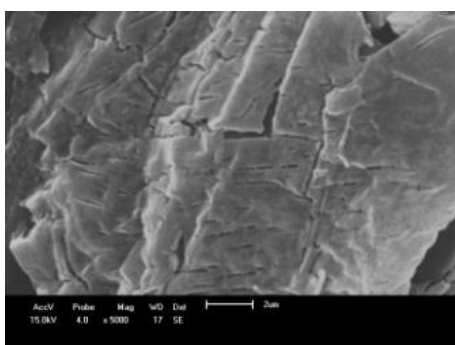
200X



500X



5.000X



10.000X

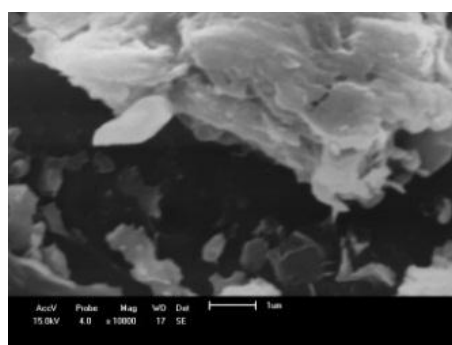
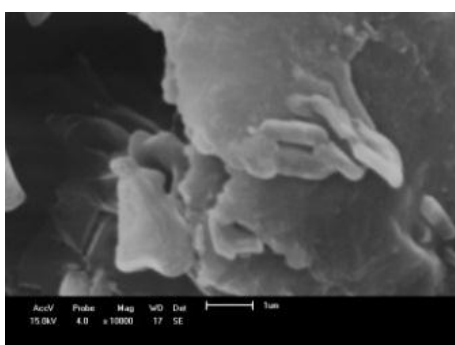


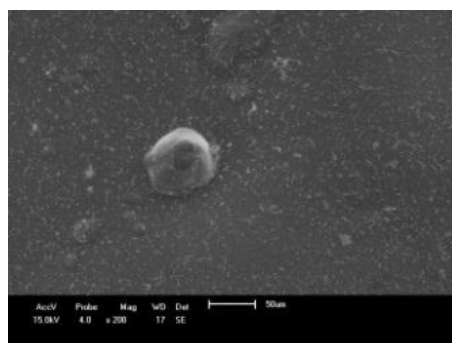
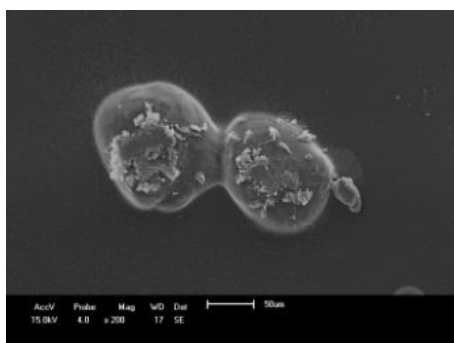
Figura 52 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:2), contendo 1% AN e 10% IBU, antes e depois da liberação do fármaco.

CS/PVA (1:3) + 1% AN + 10%IBU

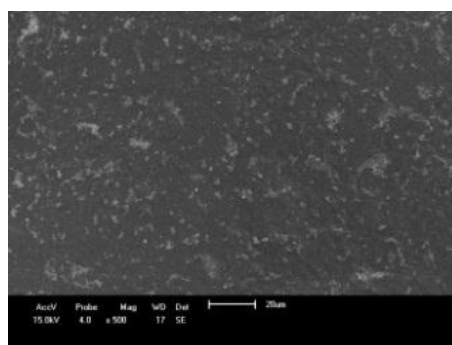
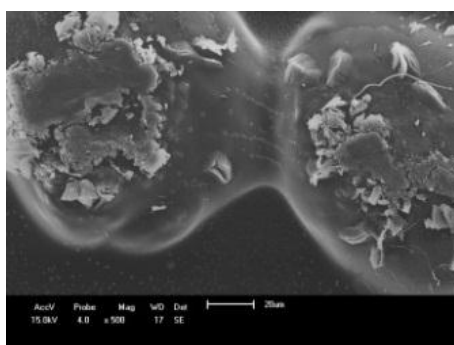
ANTES

DEPOIS

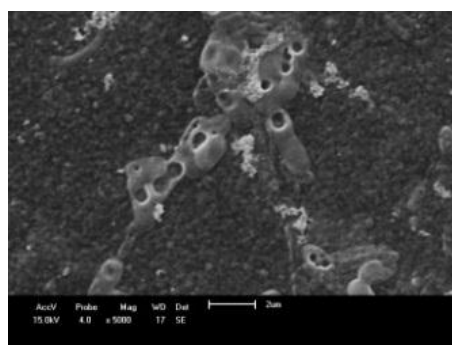
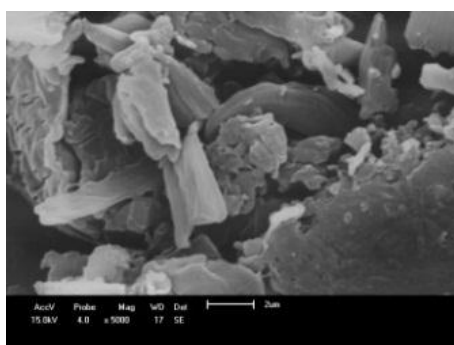
200X



500X



5.000X



10.000X

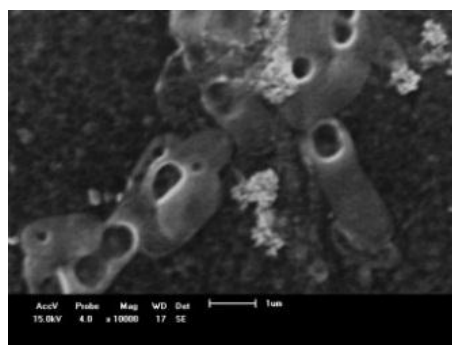
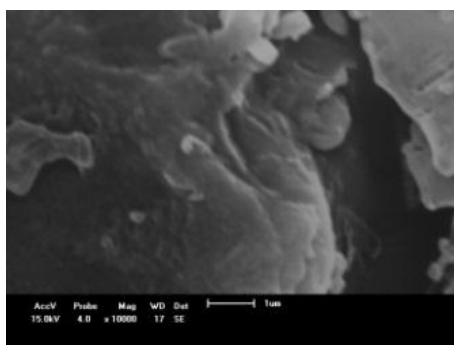


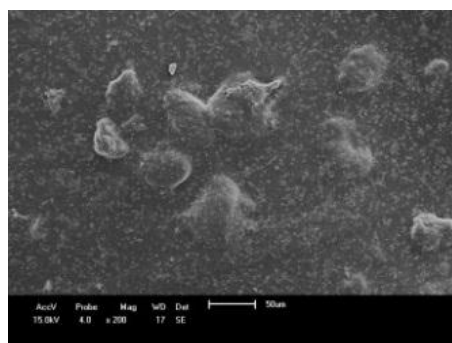
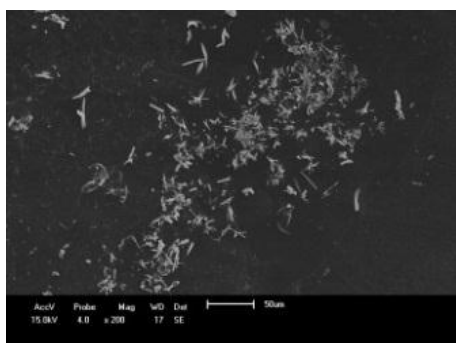
Figura 53 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:3), contendo 1% AN e 10% IBU, antes e depois da liberação do fármaco.

CS/PVA (1:4) + 1% AN + 10%IBU

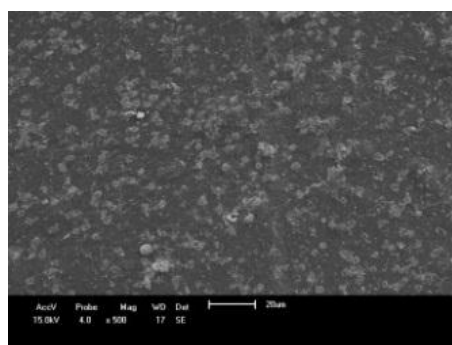
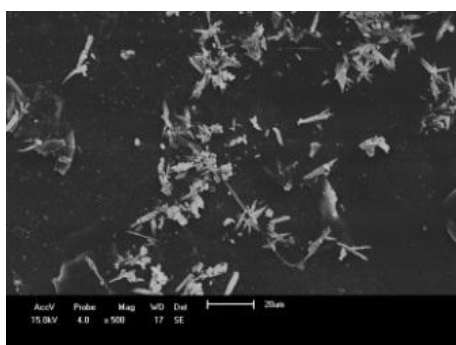
ANTES

DEPOIS

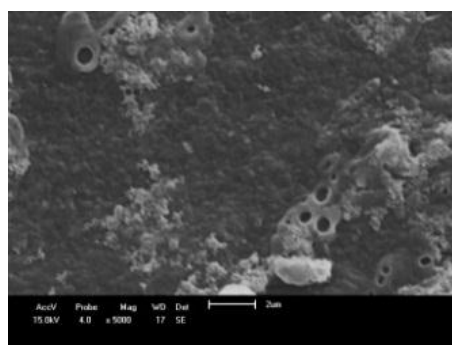
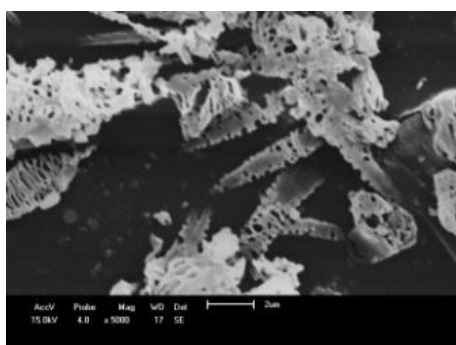
200X



500X



5.000X



10.000X

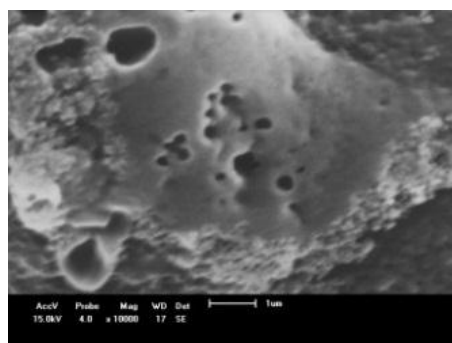
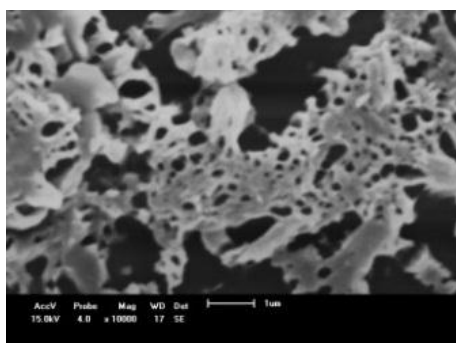


Figura 54 - Micrografias de MEV para os hidrogéis CS/PVA (1:4), contendo 1% AN e 10% IBU, antes e depois da liberação do fármaco.

5.8. Ensaio de Degradação *in vitro*

Afim de apresentar um melhor embasamento para o resultado do estudo de liberação de fármaco, onde tem-se que a composição que mais favoreceu o controle da liberação foi a CS/PVA (1:4) com adição de argila, foram realizados ensaios de degradação para essa composição com e sem a adição de AN e IBU.

Os resultados da degradação para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA (1:4) sem e com a adição de argila e Ibuprofeno imersas em PBS (pH 7,2) estão apresentados na Tabela 13. A degradação foi avaliada a partir da perda de massa dos hidrogéis, como uma função do tempo.

Observa-se que a composição CS/PVA (1:4), nas primeiras 24 h, sofreu pequena degradação quando comparada com a degradação das horas subsequentes. Por outro lado, com o aumento do tempo em contato com o fluido PBS (pH 7,2) por períodos de 7 e 14 dias, a degradação na composição CS/PVA (1:4) se processou de maneira rápida, exibindo uma maior perda de massa. Esse fato ocorre possivelmente devido ao pH de 7,2, não favorecer a protonação dos grupos amino da quitosana, visto que grupos amino podem ser protonados em pH menor que seu pKa, por isso o seu inchamento é mínimo no período de 1 dia (Soares, 2013)

Possivelmente, essa maior taxa de degradação seja em virtude do PVA ter afinidade com o PBS, promovendo uma maior perda de massa quando em contato com o fluido por 7 e 14 dias. E nessas composições, como o teor de PVA é alto, tem-se ainda que o PVA apresenta alto grau de intumescimento em água ou fluidos biológicos (Peppas e Hassan, 2000).

Para a composição CS/PVA (1:4) contendo argila, a medida que o tempo foi aumentando, mais fluido PBS foi interagindo com a composição de hidrogel CS/PVA (1:4) contendo argila, aumentando gradativamente a perda de massa no processo de degradação. Nesse caso, a presença da argila pode ter favorecido a difusão do fluido PBS nas cadeias do hidrogel CS/PVA.

Para a composição CS/PVA (1:4) + 10%IBU, a degradação inicial nas primeiras 24h foi muito pequena. A degradação em 7 dias aumentou significativamente (~79%), mantendo-se praticamente estável em 14 dias de análise.

Observando o resultado da taxa de degradação para a composição CS/PVA (1:4) +1%AN +10%IBU, tem-se que ocorreu uma degradação menor em 24 horas e

nas horas subsequentes, a taxa de degradação aumentou muito, especialmente, para um tempo de 14 dias.

Morgado *et al.*, (2014) em seus estudos sobre membranas assimétricas de PVA/quitosana para uso como curativos, observaram nos seus estudos de degradação ao longo de 21 dias, que uma maior perda de massa aconteceu nos primeiros 7 dias, em pH 8, mantendo-se estável nos tempos subsequentes e em pH 7,4 e 5, em análise. A diferença de perda de massa nas membranas pode ser devido à maior perda de massa de polímero por área superficial das seções densas presentes no topo e na parte inferior da amostra.

Para tanto, é possível obter curativos confortáveis, compatíveis e duráveis, que não necessite ser substituído com grande frequência durante o tratamento, contribuindo para diminuir o sofrimento do paciente (Morgado *et al.*, 2014). Associado a esta questão, tem-se ainda que a porcentagem de degradação gradual provocada pela presença da argila é um fator importante uma vez que, variando esta porcentagem, é possível controlar a duração do sistema de liberação do fármaco no organismo, bem como a liberação do fármaco no tratamento de tecidos lesionados.

Baseado nos resultados de degradação obtidos nesse trabalho e visando o melhor controle na liberação do fármaco, a composição (1:4) contendo apenas IBU quando comparada com a composição (1:4) + 1%AN +10% IBU, tem-se que esta segunda, apresenta como melhor composição para essa finalidade, visto que houve uma degradação de forma gradual, podendo ser controlada em função do tempo para liberação do princípio ativo para ação terapêutica desejada.

Em geral, a biodegradabilidade de um material é um requisito importante para o tratamento de feridas. Caso contrário, pode induzir a formação de novas lesões e aumentar a dor do paciente em tratamento quando o curativo é alterado (Morgado *et al.*, 2017).

Tabela 13 - Resultados do ensaio de degradação para a composição CS/PVA (1:4) sem e com a adição de AN e IBU em PBS (pH 7,2).

AMOSTRA	DEGRADAÇÃO (%)		
	1 DIA	7 DIAS	14 DIAS
CS/PVA (1:4)	5,37 ± 1,71	93,34 ± 4,89	89,05 ± 1,15
CS/PVA (1:4) + 1%AN	3,75 ± 3,39	46,31 ± 4,48	76,63 ± 0,15
CS/PVA (1:4) + 10%IBU	2,89 ± 1,02	79,36 ± 5,42	80,73 ± 18,16
CS/PVA (1:4) + 1%AN + 10%IBU	5,34 ± 1,17	61,29 ± 1,98	78,87 ± 15,68

5.9 Ensaio de Tração

Os hidrogéis CS e PVA puros, bem como as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA sem e com adição de argila e Ibuprofeno, foram submetidas a ensaio de tração, segundo a norma ASTM D-882 (2012). A partir deste ensaio, são determinados a tensão máxima à tração, o alongamento na ruptura e o módulo de elasticidade. As curvas referentes a estas propriedades estão exibidas nas Figuras 55 a 57 e seus respectivos valores médios estão listados na Tabela 14.

Inicialmente, pode-se verificar que as propriedades tênsis analisadas foram afetadas pelas variáveis em estudo, como teor de PVA, presença de argila e do fármaco Ibuprofeno nos hidrogéis CS/PVA.

Analisando a tensão máxima para os hidrogéis CS/PVA (Figura 55 e Tabela 14), pode-se verificar que o aumento do teor de PVA nos hidrogéis reduz esta propriedade em relação à quitosana pura, conforme reportado por Costa Júnior, (2008). Observa-se que os valores de resistência à tração foi de $(50,07 \pm 4,17)$ MPa para quitosana e de $(28,99 \pm 13,80)$ MPa para o PVA. Estes valores estão de acordo com os reportados por Costa Júnior *et al.* (2009). Entretanto, os hidrogéis (1:1) e (1:3) obtidos por eles apresentaram valores médios de resistência à tração de 18,0 MPa e 17,3 MPa, respectivamente. Nesta pesquisa, essas mesmas composições obtiveram valores médios de $(25,00 \pm 4,04)$ MPa e $(24,72 \pm 2,23)$ MPa. Esta diferença, presente entre os valores obtidos nestas duas pesquisas, podem estar relacionados às condições diversas. Costa Júnior *et al.* (2009) ressaltaram a importância de saber os parâmetros usados para obtenção dos hidrogéis como o grau de desacetilação de quitosana, pH da solução, solvente, presença de plastificante e processo de mistura, interação polímero/argila/fármaco pode influenciar as propriedades mecânicas globais dos sistemas. Verifica-se que o hidrogel CS/PVA (1:4) apresenta o menor valor de tensão máxima sendo de $(6,82 \pm 2,40)$ MPa.

Analisando o efeito da presença da argila, sobre a tensão máxima à tração dos hidrogéis nas diferentes composições (Figura 55), esperaria previamente que ocorresse um aumento substancial da tensão máxima devido à adição da argila, mesmo em pequena quantidade, desde que houvesse um estado esfoliado e uma dispersão uniforme da argila na matriz polimérica (Xu *et al.*, 2006). Entretanto, observa-se que a presença da argila bentonita (AN), em apenas 1% em relação à

massa total de polímero presente na mistura, reduziu a resistência à tração em relação à quitosana pura em 60%, isto é, os hidrogéis de CS + 1%AN possui resistência à tração de $(19,51 \pm 3,64)$ MPa, e reduziu em 70% em relação ao PVA, ou seja, os hidrogéis de PVA + 1%AN tem resistência à tração de $(8,84 \pm 3,30)$ MPa. Os demais hidrogéis possuem resistência variando de 10,92 MPa até 5,19MPa, este menor valor está apresentado nos hidrogéis de CS/PVA (1:2) + 1%AN.

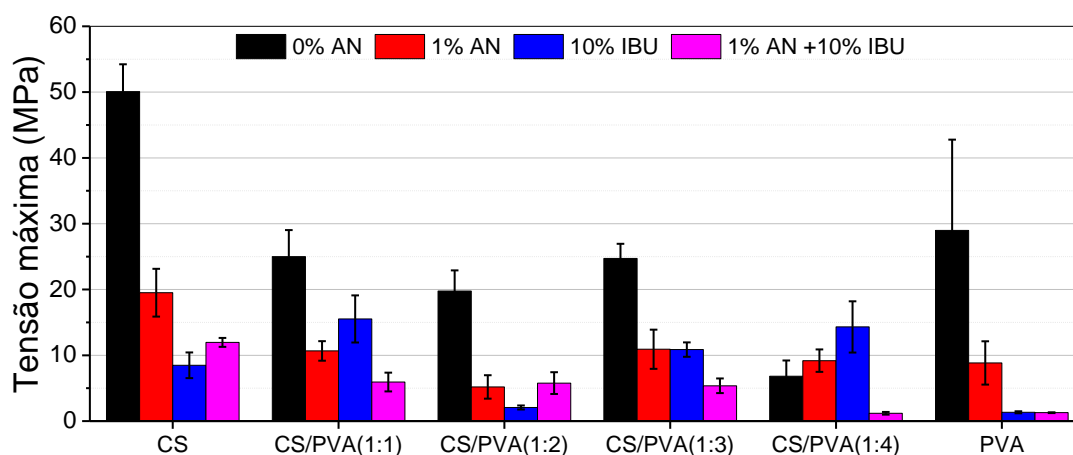


Figura 55 - Curvas de tensão máxima para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.

Segundo Moura *et al.* (2009), à medida que a solução se evapora durante a formação do filme, a rede composta pelos polímeros em solução se forma pelo estabelecimento de ligações. Se a área de superfície de contato das nanopartículas de argila com as matrizes poliméricas for aumentada, então, tem-se uma melhora no reforço da estrutura do nanocompósito obtido, resultando numa melhora da tensão máxima dos hidrogéis. Em contra partida, as partículas de tamanho maior podem provocar a formação de uma estrutura frágil.

Analisando os resultados de DRX (Figura 19a), verifica-se que os hidrogéis de CS + 1%AN e as composições CS/PVA (1:1) e (1:4) contendo 1%AN, apresentam estruturas esfoliadas, que indicam que a argila está bem distribuída na matriz polimérica, o que deveria gerar melhores propriedades de tensão máxima, não sendo observado nesse estudo, indicando a possibilidade da presença de aglomerados da argila, como observado nas imagens de MEV (Figura 46). Os hidrogéis de CS/PVA (1:2) + 1%AN apresenta uma melhora de aproximadamente 35% na resistência à tração, quando comparada aos hidrogéis sem argila, isto é, a resistência a tração

passou de $(6,82 \pm 2,40)$ MPa para $(9,19 \pm 1,70)$ MPa. Havendo neste caso, a confirmação da melhora da distribuição da argila nestes hidrogéis, uma vez que sua morfologia é esfoliada (Figura 19a).

Para Rhim *et al.* (2006), o aumento da resistência dos filme de quitosana através da adição de nanopartículas é atribuído principalmente a um possível alinhamento induzido por deformação das camadas de nanopartículas na matriz polimérica. Segundo Ray e Okamoto (2003), a principal razão para o aumento da resistência à tração em nanocompósitos de polímero/argila em camadas é a forte interação entre a matriz de polímero e as camadas de silicato através da formação de ligações de hidrogênio. A extensão do aumento da resistência à tração depende diretamente do comprimento médio das partículas de argila dispersas e, portanto, da razão de aspecto.

Avaliando o efeito da incorporação do Ibuprofeno nas composições, verifica-se que a resistência à tração, em relação à quitosana pura, reduziu fortemente, 83%, isto é, os hidrogéis de CS + 10%IBU tem resistência de $(8,48 \pm 1,95)$ MPa, e em relação ao PVA, reduziu 95%, ou seja, os hidrogéis de PVA+10%IBU tem resistência à tração de $(1,34 \pm 0,15)$ MPa. Contudo, os hidrogéis CS/PVA (1:1), (1:2), (1:3) e (1:4), contendo IBU, apresentam resistência à tração, respectivamente, de $(15,53 \pm 3,58)$ MPa, $(2,07 \pm 0,30)$ MPa, $(10,87 \pm 1,09)$ MPa e $(14,31 \pm 3,89)$ MPa. Sendo observado que o IBU afetou resistência à tração das composições de modo não linear. Verifica-se que a presença do IBU, dobrou a resistência à tração apenas nos hidrogéis de CS/PVA (1:4) + 10%IBU em relação aos hidrogéis sem IBU, isto é, passou de $(6,82 \pm 2,40)$ MPa para $(14,31 \pm 3,89)$ MPa.

Kouchak *et al.* (2014) analisaram o comportamento mecânico de filmes de quitosana carregados com nitrofurazona, que pertence a classe de fármacos dos nitrofuranos, que são drogas aplicadas como antibióticos e antimicrobianos. Eles verificaram que a presença desse fármaco reduziu em 85% a resistência à tração dos filmes de quitosana, obtendo uma tensão máxima $(4,08 \pm 0,82)$ MPa.

Correlacionando o efeito da presença do IBU com a presença da argila nos hidrogéis, observa-se que os hidrogéis CS/PVA (1:1) + 10%IBU têm resistência à tração de $(15,53 \pm 3,58)$ MPa, que representa um valor de 46% superior à resistência apresentada pelos hidrogéis CS/PVA (1:1) + 1%AN, que possuem resistência à tração de $10,67 \pm 1,48$ MPa. Verifica-se ainda que os hidrogéis CS/PVA (1:4) + 10%IBU têm

resistência à tração de $(14,31 \pm 3,89)$ MPa, que representa um valor superior de 56% em relação à resistência à tração de $(9,19 \pm 1,70)$ MPa dos hidrogéis CS/PVA (1:4) + 1%AN. Indicando que o fármaco interage melhor com a matriz polimérica nestas composições do que quando se tem apenas a argila presente. Tem-se que os teores de 10% de IBU e de 1% de AN geram, separadamente, uma tensão máxima em torno de 11 MPa.

Examinando o efeito combinado da argila e do Ibuprofeno, verifica-se que a resistência à tração é reduzida para todas as composições. Em relação à quitosana e ao PVA puros, houve uma redução de 76%, para a primeira, e 95%, para o segundo, isto é, as composições CS + 1%AN + 10%IBU e PVA + 1%AN + 10%IBU possuem resistência à tração, respectivamente, iguais a $(11,96 \pm 0,68)$ MPa e $(1,28 \pm 0,06)$ MPa. As composições CS/PVA (1:1), (1:2) e (1:3), contendo 1%AN e 10%IBU, apresentam tensão máxima entre 5,94 e 5,37 MPa, sendo observado que as resistências à tração diminuíram com o aumento do teor de PVA presente nos hidrogéis. Os hidrogéis de CS/PVA (1:4) + 1%AN + 10%IBU apresenta tensão máxima de apenas $(1,19 \pm 0,21)$ MPa, que representa o menor valor observado nesta pesquisa.

Comparando a influência da combinação 1%AN + 10%IBU na resistência à tração dos hidrogéis com o efeito separado destes componentes, verifica-se que os hidrogéis de CS + 1%AN + 10%IBU tem resistência 39% inferior à resistência dos hidrogéis CS + 1%AN e 41% inferior à resistência dos hidrogéis CS + 10%IBU. Os hidrogéis de PVA + 1%AN + 10%IBU apresenta resistência 85% menor, que os hidrogéis de PVA + 1%AN, e 5% inferior à resistência à tração dos hidrogéis PVA + 10%IBU. Os hidrogéis de CS/PVA (1:1), (1:3) e (1:4), contendo 1%AN e 10%IBU, apresentam resistências inferior aos hidrogéis que contêm 1%AN e 10%IBU, separadamente. Contudo, os hidrogéis de CS/PVA (1:2) + 1%AN + 10%IBU possui resistência à tração 11% superior aos hidrogéis CS/PVA (1:2) + 1%AN e 179% aos hidrogéis de CS/PVA (1:2) + 10%IBU.

Analisando o comportamento da propriedade de alongamento na ruptura dos hidrogéis (Figura 56 e Tabela 14), verifica-se que esta propriedade é afetada pelas condições propostas nesta pesquisa.

Avaliando o teor de PVA em relação à quitosana pura, pode-se verificar que o alongamento é melhorado com o aumento do teor de PVA nos hidrogéis nas

diferentes composições, estando em acordo com o que está descrito anteriormente sobre a resistência à tração. A quitosana e o PVA puros apresentam alongamentos na ruptura de $(4,50 \pm 1,00)\%$ e o $(11,04 \pm 6,80)\%$, respectivamente. Valores análogos foram descritos anteriormente (Costa Júnior, 2008; Nascimento et al., 2014). As composições CS/PVA (1:1), (1:2), (1:3) e (1:4) apresentam valores de alongamento na ruptura significativamente superiores aos hidrogéis de CS pura.

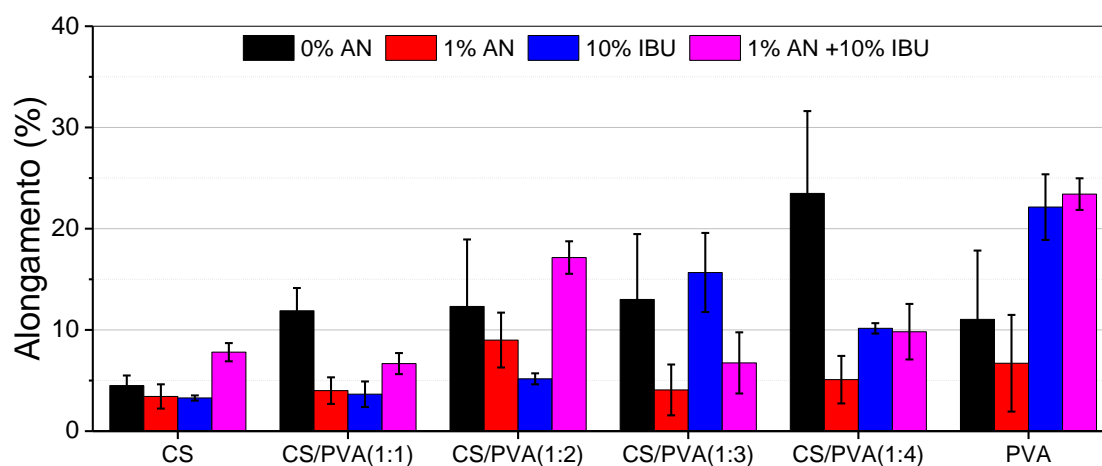


Figura 56 - Curvas de alongamento na ruptura para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.

Analisando a propriedade de alongamento na ruptura, para os hidrogéis contendo 1%AN, observa-se que esta propriedade é reduzida para todos os hidrogéis. Os hidrogéis de CS e PVA apresentam alongamentos na ruptura de $(3,43 \pm 0,19)\%$ e $(6,71 \pm 4,77)\%$, respectivamente. Estes valores são 24% e 39% inferiores aos apresentados nos hidrogéis de CS pura e PVA puro, respectivamente. Os hidrogéis CS/PVA nas diferentes proporções apresentam alongamento na ruptura entre $(4,01 \pm 1,31)\%$ e $(9,00 \pm 2,71)\%$.

Observando o comportamento da adição de 10%IBU aos hidrogéis, em relação aos hidrogéis sem IBU, verifica-se que o alongamento na ruptura é reduzido, para os hidrogéis de CS e CS/PVA (1:1), (1:2) e (1:4). Havendo um aumento de 20% para os hidrogéis de CS/PVA (1:3) + 10%IBU e de 100% para PVA + 10%IBU. Em relação aos hidrogéis contendo 1%AN, os hidrogéis de CS e de CS/PVA (1:1) e (1:2), contendo 10%IBU, possuem alongamento na ruptura inferiores, enquanto os demais, CS/PVA (1:3) e (1:4) e de PVA, apresentam alongamento na ruptura superior a 100%.

Avaliando a combinação 1%AN +10%IBU nos hidrogéis em relação aos hidrogéis sem argila e sem fármaco, observa-se que o alongamento na ruptura é superior para os hidrogéis de CS, CS/PVA (1:2) e PVA. Os demais, CS/PVA (1:1), (1:3) e (1:4) + 1%AN + 10%IBU apresentam menores alongamentos.

Quanto ao efeito dessa combinação em relação aos hidrogéis contendo apenas 1%AN, verifica-se que todos os hidrogéis contendo 1%AN + 10%IBU possuem alongamentos na ruptura superiores. Em relação aos hidrogéis contendo apenas 10%IBU, observa-se que os hidrogéis de CS, CS/PVA (1:1), (1:2), contendo 1%AN + 10%IBU, apresentam alongamentos significativamente superiores. Os hidrogéis CS/PVA (1:3) + 1%AN + 10%IBU possuem alongamentos 53% inferiores, enquanto que os demais, CS/PVA (1:4) + 1%AN + 10%IBU e PVA + 1%AN + 10%IBU, têm alongamentos análogos, não sendo significativamente alterados.

Analisando o módulo elástico dos hidrogéis (Figura 57 e Tabela 14), para os hidrogéis sem argila e sem Ibuprofeno, pode-se verificar que o aumento do teor de PVA na composição dos hidrogéis reduziu esta propriedade em relação à quitosana pura. Verifica-se que os hidrogéis CS/PVA nas diferentes proporções têm módulo variando entre $(83,43 \pm 19,66)$ MPa e $(1000,00 \pm 0,00)$ MPa.

Avaliando o comportamento do módulo elástico, para os hidrogéis contendo 1%AN, em relação aos hidrogéis sem argila, observa-se que a presença da argila reduziu esta propriedade para todos os hidrogéis, com exceção os hidrogéis CS/PVA (1:4) + 1%AN, que possui módulo de $(479,07 \pm 25,69)$ MPa, que é 775% superior ao módulo do hidrogel de CS/PVA (1:4).

Observando o comportamento do módulo elástico dos hidrogéis contendo 10%IBU, em relação aos hidrogéis sem o fármaco, verifica-se que a presença do IBU reduziu esta propriedade para todos os hidrogéis. Os módulos estão entre $(10,24 \pm 3,10)$ e $(480,55 \pm 64,72)$ MPa. Tem-se que os hidrogéis de PVA +10%IBU são os mais afetados, tendo uma redução de 97% em relação ao módulo do hidrogel PVA puro. Comparando o efeito da presença do IBU nos hidrogéis, em relação aos hidrogéis contendo apenas argila, tem-se que o módulo é inferior para todas as combinações, com exceção do hidrogel CS/PVA (1:4) + 10%IBU, que apresenta módulo de $(450,38 \pm 197,65)$ Mpa. Valor este 27% superior ao módulo do hidrogel CS/PVA (1:4) + 1%AN.

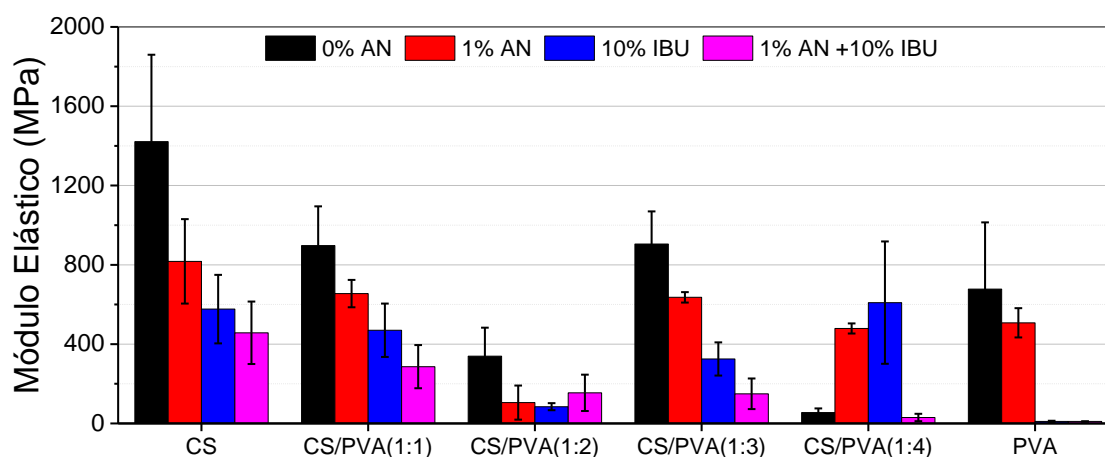


Figura 57 - Curvas de módulo elástico para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.

Avaliando a combinação 1%AN +10%IBU nos hidrogéis em relação aos hidrogéis sem argila e sem fármaco, verifica-se que o módulo elástico é reduzido para todos os hidrogéis. Os módulos nestas composições variam entre $(10,16 \pm 0,73)$ e $(534,40 \pm 37,88)$ MPa. Comparando os valores dos módulos destes hidrogéis com aqueles presentes nos hidrogéis contendo apenas argila, tem-se que todos os hidrogéis contendo 1%AN +10%IBU possuem módulos elásticos inferiores, com exceção dos hidrogéis CS/PVA (1:2) +1%AN + 10%IBU, que possuem módulo de $(207,38 \pm 7,61)$ MPa, que é 47% superior aos hidrogéis de CS/PVA (1:2) + 1%AN. Avaliando os módulos elásticos das composições contendo 1%AN + 10%IBU em relação aos hidrogéis contendo apenas IBU, observa-se que os módulos foram reduzidos para todos os hidrogéis, com exceção, novamente, dos hidrogéis de CS/PVA (1:2) + 1%AN + 10%IBU, que apresentam módulo elástico 82% superior ao módulo do hidrogel CS/PVA (1:2) +10%IBU. Tendo-se que os hidrogéis de PVA + 1%AN + 10%IBU e PVA + 10%IBU apresentaram valores de módulo análogos de aproximadamente 10 MPa.

As propriedades mecânicas de um curativo para feridas são um fator crucial no seu desempenho, seja para uso tópico para proteger feridas cutâneas ou como suporte de ferida interna. Além disso, o curativo deve ser flexível, mas suficientemente forte para ser manuseado durante a proteção do ferimento (Elsner e Zilberman, 2010). Segundo a literatura, o módulo elástico da pele varia entre 4,6 e 20 MPa. No entanto, esses valores podem variar em função de fatores como idade, cor

da pele, histórico de lesões e fatores genéticos (Pailler-Mattei *et al.*, 2008; Morgado *et al.*, 2014).

Observa-se que os hidrogéis contendo IBU e aqueles contendo AN e IBU, apresentam tensão máxima variando de $(1,19 \pm 0,21)$ MPa a $(15,53 \pm 3,58)$ MPa, que podem ser considerados como hidrogéis adequados para curativos. Curativos para a pele normal possuem tensão máxima entre 2,5 e 16 MPa (Wang *et al.*, 2002). Os valores médios de alongamento na ruptura observados para todas as composições podem ser considerados baixos em comparação aos da pele normal, que tem um alongamento na ruptura de aproximadamente 70% (Hansen e Jemec, 2002). Entretanto, essa propriedade de alongamento está avaliada para membranas secas, condição potencialmente diferente daquela usada na aplicação final, pois, as membranas produzidas podem absorver entre 11 e 19 vezes o seu peso em água, podendo atuar como plastificante na matriz dos hidrogéis, melhorando tal propriedade (Rodrigues *et al.*, 2008).

Tabela 14 - Propriedades de tração para CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.

Amostras	Tensão máxima (Mpa)	Alongamento na Ruptura (%)	Módulo de Elasticidade (MPa)
CS PURA	50,07 ± 4,17	4,50 ± 1,00	1786,84 ± 146,91
CS/PVA (1:1)	25,00 ± 4,04	11,89 ± 2,25	932,80 ± 94,70
CS/PVA (1:2)	19,76 ± 3,15	12,32 ± 6,61	421,57 ± 24,84
CS/PVA (1:3)	24,72 ± 2,23	13,01 ± 6,46	1000,00 ± 0,00
CS/PVA (1:4)	6,82 ± 2,24	23,49 ± 8,13	83,43 ± 19,66
PVA PURO	28,99 ± 13,80	11,04 ± 6,80	857,31 ± 180,57
CS + 1%AN	19,51 ± 3,64	3,43 ± 1,19	695,33 ± 33,25
CS/PVA (1:1) + 1%AN	10,67 ± 1,48	4,01 ± 1,31	655,02 ± 68,97
CS/PVA (1:2) + 1%AN	5,19 ± 1,79	9,00 ± 2,71	221,09 ± 24,05
CS/PVA (1:3) + 1%AN	10,92 ± 2,97	4,08 ± 2,51	636,13 ± 26,42
CS/PVA (1:4) + 1%AN	9,19 ± 1,70	5,09 ± 2,35	479,07 ± 25,69
PVA + 1%AN	8,84 ± 3,30	6,71 ± 4,77	507,55 ± 73,94
CS + 10%IBU	8,48 ± 1,95	13,28 ± 0,26	480,55 ± 64,72
CS/PVA (1:1) + 10%IBU	15,53 ± 3,58	3,65 ± 1,26	392,31 ± 10,88
CS/PVA (1:2) + 10%IBU	2,07 ± 0,30	5,17 ± 0,54	94,12 ± 8,32
CS/PVA (1:3) + 10%IBU	10,87 ± 1,09	15,67 ± 3,91	277,05 ± 2,92
CS/PVA (1:4) + 10%IBU	14,31 ± 3,89	10,15 ± 0,51	450,38 ± 197,65
PVA + 10%IBU	1,34 ± 0,15	22,14 ± 3,24	10,24 ± 3,10
CS + 1%AN + 10%IBU	11,96 ± 0,68	7,80 ± 0,90	534,40 ± 37,88
CS/PVA (1:1) + 1%AN + 10%IBU	5,94 ± 1,43	6,68 ± 1,04	346,03 ± 49,64
CS/PVA (1:2) + 1%AN + 10%IBU	5,77 ± 1,65	17,15 ± 1,60	207,38 ± 7,61
CS/PVA (1:3) + 1%AN + 10%IBU	5,37 ± 1,11	6,74 ± 3,02	105,99 ± 23,63
CS/PVA (1:4) + 1%AN + 10%IBU	1,19 ± 0,21	9,82 ± 2,74	30,03 ± 18,60
PVA + 1%AN + 10%IBU	1,28 ± 0,06	23,42 ± 1,56	10,29 ± 0,73

6. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos nesta pesquisa, pode-se concluir que:

- Hidrogéis de quitosana e PVA puros, bem como em diferentes composições, com e sem a adição de argila e Ibufreno foram obtidos visando à liberação controlada do mesmo.
- Os resultados de DRX sugeriram que as composições CS/PVA (1:1), (1:2) e (1:4) na presença de AN, formaram nanocompósitos de hidrogéis com morfologias esfoliadas, enquanto que as composições (1:3) e PVA com adição de AN formaram nanocompósitos de hidrogéis com morfologias parcialmente esfoliada e intercalada desordenada, respectivamente.
- Apenas a composição (1:1) na presença de AN + IBU formou nanocompósito de hidrogel com morfologia esfoliada e as demais composições apresentaram morfologias intercaladas ordenada conforme resultados evidenciados por DRX.
- As medidas de ângulo de contato mostraram dentre as diferentes composições de hidrogéis estudadas, que a composição CS/PVA (1:4)+1%AN+10%IBU, apresentou caráter hidrofílico dominante, especialmente, nos fluidos, soro fisiológico e PBS.
- O intumescimento em água destilada (pH 6,05) foi maior quando comparado ao intumescimento no fluido PBS (pH 7,2), sendo menor neste caso, para todas as composições.
- Através das micrografias de MEV foi possível observar para as composições CS/PVA contendo IBU, antes da liberação, a presença de cristais de fármaco na morfologia dos hidrogéis. Depois da liberação do IBU, os vazios foram observados.
- Para a composição CS/PVA (1:4) + 1%AN + 10%IBU, a partir da micrografia de MEV pode-se observar a presença de cristais de IBU, o que corroborou com o resultado do ensaio de liberação *in vitro*, no qual foi detectado um melhor controle de liberação de fármaco, justificando a importância do teor de PVA e da adição de argila no melhor controle do perfil de liberação do fármaco no hidrogel

para ser usado como curativo no tratamento de tecidos lesionados como queimaduras.

- Através do ensaio de degradação *in vitro*, sugere-se a composição CS/PVA (1:4) + 1%AN +10% IBU, como sendo a mais adequada para ser empregada como curativo devido apresentar uma taxa de degradação gradual em função do tempo. Em geral, a biodegradabilidade de um material é um requisito importante para o tratamento de feridas.
- Sabe-se que para o uso dérmico de hidrogéis, faz-se necessário uma liberação de fármaco mais controlada, por mais tempo e de forma constante. Para tanto, sugere-se, nesse estudo preliminar, que a composição mais indicada para o tratamento de tecidos lesionados como queimaduras, seria a composição de hidrogel CS/PVA (1:4) + 1%AN + 10%IBU.
- Os hidrogéis CS/PVA contendo IBU, e aqueles contendo AN e IBU obtiveram valores de tensão máxima na faixa de 1,19 a 15,53 MPa, podendo ser considerados como hidrogéis adequados para uso como curativos uma vez que curativos para a pele normal varia de 2,5 a 16 MPa.

SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Estudar o perfil de liberação do fármaco Ibuprofeno nas composições de hidrogéis, variando o teor de quitosana.
- Estudar um fármaco apropriado para queimaduras no perfil de liberação *in Vitro* nas diferentes composições de hidrogéis.
- Estudar teores variados de silicatos em camadas do tipo argila bentonita nas composições de hidrogéis, visando avaliar a influência do teor de silicato no perfil de liberação controlada do fármaco.
- Realizar outras caracterizações como citotoxicidade e atividade antimicrobiana para as diferentes composições de hidrogéis.

REFERÊNCIAS

- ABDEEN, R.; SALAHUDDIN, N. Modified chitosan-clay nanocomposite as a drug delivery system intercalation and in vitro release of ibuprofen. **Journal of Chemistry**, v. 2013, p. 1–9, 2013.
- AGUZZI, C.; CEREZO, P.; CAMELLA, C. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. **Applied Clay Science**, v. 36, n. 1–3, p. 22–36, 2007.
- ALMEIDA NETO, A. F.; VIEIRA, M. G. A.; SILVA, M. G. C. **Caracterização térmica de argilas bentoníticas destinadas à remoção de metais**. Conferência Brasileira sobre Temas de Tratamento Térmico, 6. **Anais...Atibaia (SP): TTT**, 2012
- ALVAREZ-LORENZO, C.; CONCHEIRO, A. Molecularly imprinted polymers for drug delivery. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 804, n. 1, p. 231–245, 2004.
- AMARAL, I. F.; GRANJA, P. L.; BARBOSA, M. A. Chemical modification of chitosan by phosphorylation: an XPS, FT-IR and SEM study. **Journal of Biomaterials Science**, v. 16, n. 12, p. 1575–1593, 2005.
- ANDRÉ L. V. NERY, KARINA E. PORTER FREIRE, R. F. et al. Nova abordagem no tratamento de lesões complexas: uso de matriz de regeneração dérmica. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 10, n. 2, p. 66–70, 2011.
- ARANAZ, I.; MENGÍBAR, M.; HERAS, Á. Functional characterization of chitin and chitosan. **Current Chemical Biology**, v. 3, p. 203–230, 2009.
- ARANHA, I. B.; LUCAS, E. F. Poly(vinyl alcohol) modified with carboxy chains: evaluation of the hydrophilic-lipophilic balance. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 11, n. 4, p. 174–181, 2001.
- ASSIS, O. B. G. Alteração do caráter hidrofílico de filmes de quitosana por tratamento de plasma de HMDS. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 603–606, 2010.
- ASSIS, O. B. G.; VALMIR L. DA, S. Caracterização estrutural e da capacidade de absorção de água em filmes finos de quitosana processados em diversas concentrações. **Polímeros**, v. 13, n. 4, p. 223–228, 2003.
- ASTM. . **D-882 Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting**, 2002.
- AZARBAYJANI, A. F. et al. Smart polymeric nanofibers for topical delivery of levothyroxine. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 3, p. 400–410, 2010.
- AZEVEDO, J. R. et al. Physical and chemical characterization insulin-loaded chitosan-TPP nanoparticles. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 106, n. 3, p. 685–689, 2011.
- BABU, V. R.; HOSAMANI, K. M.; AMINABHAVI, T. M. Preparation and in-vitro release

of chlorothiazide novel pH-sensitive chitosan-N,N'-dimethylacrylamide semi-interpenetrating network microspheres. **Carbohydrate Polymers**, v. 71, n. 2, p. 208–217, 2008.

BAKER, M. I. et al. A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 100 B, n. 5, p. 1451–1457, 2012.

BANNACH, G. et al. Thermoanalytical study of some anti-inflammatory analgesic agents. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 102, n. 1, p. 163–170, 2010.

BARBER, G. D.; CALHOUN, B. H.; MOORE, R. B. Poly(ethylene terephthalate) ionomer based clay nanocomposites produced via melt extrusion. **Polymer**, v. 46, n. 17, p. 6706–6714, 2005.

BARBOSA, H. D. C. et al. Inexpensive apparatus for fabricating microspheres for 5-fluorouracil controlled release systems. **International Journal of Chemical Engineering**, v. 2018, p. 1–8, 2018.

BASKAR, D.; SAMPATH KUMAR, T. S. Effect of deacetylation time on the preparation, properties and swelling behavior of chitosan films. **Carbohydrate Polymers**, v. 78, n. 4, p. 767–772, 2009.

BERGER, J. et al. Pseudo-thermosetting chitosan hydrogels for biomedical application. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 288, n. 2, p. 197–206, 2005.

BORA, M.; GANGULI, J. N.; DUTTA, D. K. Thermal and spectroscopic studies on the decomposition of [Ni{di(2-aminoethyl)amine}(2)]- and [Ni(2,2':6',2'-terpyridine)(2)]-Montmorillonite intercalated composites. **Thermochimica Acta**, v. 346, n. 1–2, p. 169–175, 2000.

BORTOLIN, A. et al. Investigação do processo de absorção de água de hidrogéis de polissacarídeo: efeito da carga iônica, presença de sais, concentrações de monômero e polissacarídeo. **Polímeros**, v. 22, n. 4, p. 311–317, 2012.

BORTOLON, F. F. et al. Effect of enhancers on the in vitro percutaneous absorption of piroxicam from compounding formulations. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, 2008.

BRAGA, C. R. C. et al. **Nanocompósitos quitosana/montmorilonita para aplicação em liberação controlada de fármacos**. Congresso Brasileiro de Polímeros, 10. Anais...Foz do Iguaçu (PR): 2009

BRANCA, C. et al. Role of the OH and NH vibrational groups in polysaccharide-nanocomposite interactions: A FTIR-ATR study on chitosan and chitosan/clay films. **Polymer**, v. 99, p. 614–622, 2016.

BRASIL. **Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003**. Brasília: ANVISA.

BULUT, E. In-vitro evaluation of ibuprofen-loaded microspheres prepared from novel chitosan/poly(vinyl alcohol) interpenetrating. **Polymer-Plastics Technology and Engineering**, v. 53, n. 4, p. 371–378, 2014.

BUSSETTI, S. G. D. E. A. F. Adsorption of poly(vinyl alcohol) on montmorillonite. **Clays and Clay Minerals**, v. 52, n. 3, p. 334–340, 2004.

CAMPANA-FILHO, S. P.; DE BRITTO, D.; LAVALL, R. L. Extração, estrutura e propriedades de α e β -quitina. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 644–650, 2007.

CARDOSO, M. J. B. et al. Ensaios físico-químicos e mecânicos de membranas de quitosana com cobre, zinco e magnésio. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 7, n. 1, p. 1–6, 2012.

CARRETERO, M. I. Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review. **Applied Clay Science**, v. 21, n. 3–4, p. 155–163, 2002.

CASCONE, M. G. et al. Effect of chitosan and dextran on the properties of poly(vinyl alcohol) hydrogels. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 10, n. 7, p. 431–435, 1999.

CASTRO, N. C.; LIMA, E. M. **Desenvolvimento e caracterização de lipossomas unilamelares e microcapsulas de colágeno para a encapsulação da isotretinoína**. Congresso de Pesquisa, Ensino e Extensão da UFG, 3. **Anais...**Goiânia: CONPEEX, 2006

CHATTERJEE, S. et al. Adsorption of a model anionic dye, eosin Y, from aqueous solution by chitosan hydrobeads. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 288, n. 1, p. 30–35, 2005.

CHAVES, J. A. P. et al. Caracterização e aplicação do biopolímero quitosana como removedor de corante têxtil presente em meio aquoso. **Cadernos de Pesquisa**, v. 16, n. 2, p. 36–43, 2009.

CHEN, C. H. et al. Studies of chitosan: II. Preparation and characterization of chitosan/poly(vinyl alcohol)/gelatin ternary blend films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 43, n. 1, p. 37–42, 2008.

CHENITE, A. et al. Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ. **Biomaterials**, v. 21, n. 21, p. 2155–2161, 2000.

CHIELLINI, E. et al. Biodegradation of poly (vinyl alcohol) based materials. **Progress in Polymer Science**, v. 28, n. 6, p. 963–1014, 2003.

COELHO, V. A.; SANTOS, P. DE S. Argilas especiais: argilas quimicamente modificadas – uma revisão. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1282–1294, 2007.

COSTA JÚNIOR, E. DE S. **Desenvolvimento de matriz de quitosana/PVA, quimicamente reticulado para aplicação potencial em engenharia de tecido epitelial**. 2008. 133f. Tese (Doutorado Ciência e Engenharia de Materiais). Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte - MG.

COSTA JÚNIOR, E. S. et al. Preparation and characterization of chitosan/poly(vinyl alcohol) chemically crosslinked blends for biomedical applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 76, n. 3, p. 472–481, 2009.

COSTA JÚNIOR, E. S.; MANSUR, H. S. Preparação e caracterização de blendas de quitosana/poli(álcool vinílico) reticuladas quimicamente com glutaraldeído para aplicação em engenharia de tecido. **Química Nova**, v. 31, n. 6, p. 1460–1466, 2008.

CRINI, G.; BADOT, P. M. Application of chitosan, a natural aminopolysaccharide, for dye removal from aqueous solutions by adsorption processes using batch studies: A review of recent literature. **Progress in Polymer Science**, v. 33, n. 4, p. 399–447, 2008.

DAMIAN, C.; BEIRÃO, L. H.; TEIXEIRA, E. Um amino polissacarídeo com características funcionais. **Alimentos e Nutrição**, v. 16, n. 2, p. 195–205, 2005.

DARDER, M.; COLILLA, M.; RUIZ-HITZKY, E. Biopolymer-clay nanocomposites based on chitosan intercalated in montmorillonite. **Chemistry of Materials**, v. 15, n. 20, p. 3774–3780, out. 2003.

DARÉ, R. G.; ESTANQUEIRO, M.; TRUITI, M. C. T. Significância dos argilominerais em produtos cosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 1, p. 59–67, 2015.

DAWSON, J. I.; OREFFO, R. O. C. Clay: new opportunities for tissue regeneration and biomaterial design. **Advanced Materials**, v. 25, n. 30, p. 4069–4086, 2013.

DE BRITTO, D.; CAMPANA-FILHO, S. PAULO. Kinetics of the thermal degradation of chitosan. **Thermochimica Acta**, v. 465, n. 1–2, p. 73–82, 2007.

DE JALÓN, E. G. et al. Determination by high-performance liquid chromatography of ketoprofen in vitro in rat skin permeation samples. **Journal of Chromatography A**, v. 870, n. 1–2, p. 143–149, 2000.

DENG, H. et al. Quaternized chitosan-layered silicate intercalated composites based nanofibrous mats and their antibacterial activity. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, n. 2, p. 307–313, 2012.

DEPAN, D.; KUMAR, A. P.; SINGH, R. P. Cell proliferation and controlled drug release studies of nanohybrids based on chitosan-g-lactic acid and montmorillonite. **Acta Biomaterialia**, v. 5, n. 1, p. 93–100, 2009.

DONG, Y.; FENG, S. S. Poly(D,L-lactide-co-glycolide)/montmorillonite nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. **Biomaterials**, v. 26, n. 30, p. 6068–6076, 2005.

DONG, Y. et al. Studies on glass transition temperature of chitosan with four techniques. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 93, n. 4, p. 1553–1558, 2004.

DORNELAS, C. B. et al. Avaliação de derivados poliméricos intercalados em montmorilonita organofílica na preparação de novos materiais de uso farmacêutico. **Polímeros**, v. 18, p. 222–229, 2008.

DUAN, B. et al. Electrospinning of chitosan solutions in acetic acid with poly (ethylene oxide) with poly (ethylene oxide). **Journal of Biomaterials Science**, v. 5063, p. 37–41, 2015.

DUTTA, J. Synthesis and characterization of γ -irradiated PVA/PEG/CaCl₂ hydrogel for wound dressing. **American Journal of Chemistry**, v. 2, n. 2, p. 6–11, 2012.

DZIADKOWIEC, J. et al. Preparation, characterization and application in controlled release of ibuprofen-loaded guar gum/montmorillonite bionanocomposites. **Applied Clay Science**, v. 135, p. 52–63, 2017.

ELSNER, J. J.; ZILBERMAN, M. Novel antibiotic-eluting wound dressings: An in vitro study and engineering aspects in the dressing's design. **Journal of Tissue Viability**, v. 19, n. 2, p. 54–66, 2010.

ETINUS, S. E. Ç. pH-sensitive chitosan films for baker's yeast immobilization. applied biochemistry and biotechnology. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 101, p. 239–249, 2002.

FAN, L. et al. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings. **Carbohydrate Polymers**, v. 146, p. 427–434, 2016.

FIGUEIREDO, E. C.; DIAS, A. C. B.; ARRUDA, M. A. Z. Impressão molecular: uma estratégia promissora na elaboração de matrizes para a liberação controlada de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 3, p. 361–375, 2008.

FINCH, C. A. Polyvinyl alcohol, properties and applications. **Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition**, v. 12, n. 2, p. 622, fev. 1974.

FIORI, A. P. S. DE M.; GABIRABA, V. P.; RIBEIRO, A. S. Preparação e caracterização de nanocompósitos poliméricos baseados em quitosana e argilo minerais. **Polímeros**, v. 24, n. 5, p. 628–635, out. 2014.

FRÁGUAS, R. M. et al. Caracterização química e efeito cicatrizante de quitosana, com baixos valores de massa molar e grau de acetilação, em lesões cutâneas. **Polímeros**, v. 25, n. 2, p. 205–211, 2015.

GAREKANI, H. A. et al. Crystal habit modifications of ibuprofen and their physicochemical characteristics. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 27, n. 8, p. 803–809, 2001.

GENARO, A. **Remington, a ciência e a prática da farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GONSALVES, A. DE A. et al. Diferentes estratégias para a reticulação de quitosana. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1215–1223, 2011.

GONTARD, N.; GUILBERT, S.; CUQ, J. L. Water and glycerol as plasticizers affect mechanical and water vapor barrier properties of an edible wheat gluten film. **Journal of Food Science**, v. 58, n. 1, p. 206–211, 1993.

GUERRINI, L. M.; BRETAS, R. E. S.; OLIVEIRA, M. P. DE. Eletrofiação do poli (álcool vinílico) via solução aquosa. **Polímeros**, v. 16, n. 4, p. 286–293, 2006.

GUNASEKARAN, S.; WANG, T.; CHAI, C. Swelling of pH-sensitive chitosan - poly (vinyl alcohol) hydrogels. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 102, p. 4665–4671, 2006.

GUPTA, K. C.; JABRAIL, F. H. Glutaraldehyde cross-linked chitosan microspheres for controlled release of centchroman. **Carbohydrate Research**, v. 342, n. 15, p. 2244–2252, 2007.

HAGO, E. E.; LI, X. Interpenetrating polymer network hydrogels based on gelatin and PVA by biocompatible approaches: Synthesis and characterization. **Advances in Materials Science and Engineering**, v. 2013, n. 1–8, 2013.

HAMILTON, V. et al. Characterization of chitosan films and effects on fibroblast cell attachment and proliferation. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 17, n. 12, p. 1373–1381, 2006.

HAN, B. et al. Effects of degree of formaldehyde acetal treatment and maleic acid crosslinking on solubility and diffusivity of water in PVA membranes. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 81, n. 10, p. 1385–1392, 2003.

HANSEN, B.; JEMEC, G. B. E. The mechanical properties of skin in osteogenesis imperfecta. **Archives of Dermatology**, v. 138, n. 7, p. 909–911, 2002.

HARAGUCHI, K. et al. Mechanism of forming organic/inorganic network structures during in-situ free-radical polymerization in PNIPA-clay nanocomposite hydrogels. **Macromolecules**, v. 38, n. 8, p. 3482–3490, 2005.

HOARE, T. R.; KOHANE, D. S. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. **Polymer**, v. 49, n. 8, p. 1993–2007, 2008.

HSU, S. H. et al. Chitosan as scaffold materials: Effects of molecular weight and degree of deacetylation. **Journal of Polymer Research**, v. 11, n. 2, p. 141–147, 2004.

HUA, S. et al. Controlled release of ofloxacin from chitosan-montmorillonite hydrogel. **Applied Clay Science**, v. 50, n. 1, p. 112–117, 2010.

HUANG, R. Y. M.; YEOM, C. K. Pervaporation separation of aqueous mixtures using crosslinked poly(vinyl alcohol)(PVA). II. Permeation of ethanol-water mixtures. **Journal of Membrane Science**, v. 51, n. 3, p. 273–292, 1990.

HUANG, X.; BRAZEL, C. S. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 73, n. 2–3, p. 121–136, 2001.

ITO, M.; BAN, A.; ISHIHARA, M. Anti-ulcer effects of chitin and chitosan, healthy foods, in rats. **Japanese Journal of Pharmacology**, v. 82, n. 3, p. 218–225, 2000.

JAYASEKARA, R. et al. Preparation, surface modification and characterisation of solution cast starch PVA blended films. **Polymer Testing**, v. 23, n. 1, p. 17–27, 2004.

JEEVANANDA, T.; SIDDARAMAIAH. Synthesis and characterization of polyaniline filled PU/PMMA interpenetrating polymer networks. **European Polymer Journal**, v. 39, n. 3, p. 569–578, 2003.

JOSHI, G. V.; KEVADIYA, B. D.; BAJAJ, H. C. Design and evaluation of controlled drug delivery system of buspirone using inorganic layered clay mineral. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 132, n. 3, p. 526–530, 2010.

JOSUÉ, A. et al. Liberação controlada da eosina impregnada em microesferas de copolímero de quitosana e poli(ácido acrílico). **Polímeros**, v. 10, n. 3, p. 116–121, 2000.

KAMEL, N. A.; ABD EL-MESSIEH, S. L.; SALEH, N. M. Chitosan/banana peel powder nanocomposites for wound dressing application: Preparation and characterization. **Materials Science and Engineering C**, v. 72, p. 543–550, 2017.

KAMOUN, E. A. et al. Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: a review of remarkably blended polymers. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 1–14, 2015.

KANG, Y. O. et al. Chitosan-coated poly(vinyl alcohol) nanofibers for wound dressings. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 92, n. 2, p. 568–576, 2010.

KANIMOZHI, K.; KHALEEL BASHA, S.; SUGANTHA KUMARI, V. Processing and characterization of chitosan/PVA and methylcellulose porous scaffolds for tissue engineering. **Materials Science and Engineering C**, v. 61, p. 484–491, 2016.

KASSEM, A. A.; LABIB, S. G. Flash dissolving sublingual almotriptan malate lyotabs for management of migraine. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 1, p. 125–131, 2017.

KAWADKAR, J.; CHAUHAN, M. K. Intra-articular delivery of genipin cross-linked chitosan microspheres of flurbiprofen: Preparation, characterization, in vitro and in vivo studies. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, n. 3, p. 563–572, 2012.

KENAWY, E. R. et al. Physically crosslinked poly(vinyl alcohol)-hydroxyethyl starch blend hydrogel membranes: synthesis and characterization for biomedical applications. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 7, n. 3, p. 372–380, 2014.

KEVADIYA, B. D.; THUMBAR, R. P.; BAJAJ, H. C. Montmorillonite/poly-(ε-caprolactone) composites as versatile layered material: reservoirs for anticancer drug and controlled release property. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 1, p. 265–272, 2012.

KHURMA, J. R.; ROHINDRA, D. R.; NAND, A. V. Synthesis and properties of hydrogels based on chitosan and poly(vinyl alcohol) crosslinked by genipin. **Journal of Macromolecular Science, Part A**, v. 43, n. 4–5, p. 749–758, 2006.

KIM, J. O. et al. Development of polyvinyl alcohol-sodium alginate gel-matrix-based wound dressing system containing nitrofurazone. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 359, n. 1–2, p. 79–86, 2008.

KIM, S.-K. **Chitin and chitosan advances in drug discovery and developments**. New York: Taylor & Francis Group, 2014.

KOKABI, M.; SIROUSAZAR, M.; HASSAN, Z. M. PVA-clay nanocomposite hydrogels for wound dressing. **European Polymer Journal**, v. 43, n. 3, p. 773–781, 2007.

KONG, M. et al. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review. **International Journal of Food Microbiology**, v. 144, n. 1, p. 51–63, 2010.

KOOSHA, M. et al. Nanoclay-reinforced electrospun chitosan/PVA nanocomposite nanofibers for biomedical applications. **RSC Advances**, v. 5, n. 14, p. 10479–10487, 2015.

KOUCHAK, M. et al. Chitosan and polyvinyl alcohol composite films containing nitrofurazone: preparation and evaluation. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 17, n. 1, p. 14–20, 2014.

KRUMOVA, M. Effect of crosslinking on the mechanical and thermal properties of poly(vinyl alcohol). **Polymer**, v. 41, n. 26, p. 9265–9272, 2000.

LARANJEIRA, M. C. M.; FÁVERE, V. T. DE. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 672–678, 2009.

LECOMTE, F. et al. Blends of enteric and GIT-insoluble polymers used for film coating: physicochemical characterization and drug release patterns. **Journal of Controlled Release**, v. 89, n. 3, p. 457–471, 2003.

LEE, W.; CHEN, Y. Effect of bentonite on the physical properties and drug- release behavior of poly (AA-co-PEGMEA)/ bentonite nanocomposite hydrogels for mucoadhesive. **Polymer**, v. 91, p. 2934–2941, 2003.

LEITE, I. F. et al. Characterization of pristine and purified organobentonites. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 100, n. 2, p. 563–569, 2010.

LEVI, S. et al. Limonene encapsulation in alginate/poly (vinyl alcohol). **Procedia Food Science**, v. 1, p. 1816–1820, 2011.

LEWANDOWSKA, K. Miscibility and thermal stability of poly(vinyl alcohol)/chitosan mixtures. **Thermochimica Acta**, v. 493, n. 1–2, p. 42–48, 2009.

LI, J. et al. Characterization and comparison of chitosan/PVP and chitosan/PEO blend films. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 3, p. 786–791, 2010.

LIM, L. Y.; WAN, L. S. C. Heat treatment of chitosan films. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, n. 7, p. 839–846, 1995.

LIMA, R. S. C. **Desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos: quitosana/insulina**. 2010. 112f. Tese (Doutorado em Engenharia de Processos). Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande - PB.

LIMBERGER, J. R. **Nanofibras de PVA/PAA com incorporação de hidroxiapatita e sua aplicação em sistemas osteocondutores**. 2015. 68f. Dissertação (Mestrado em em Ciência dos Materiais). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre - RS.

LIN, W. C.; YU, D. G.; YANG, M. C. Blood compatibility of novel poly(γ -glutamic acid)/polyvinyl alcohol hydrogels. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 47, n. 1, p. 43–49, 2006.

LIU, T.; OZISIK, R.; SIEGEL, R. W. Phase separation and surface morphology of spin-coated films of polyetherimide/polycaprolactone immiscible polymer blends. **Thin Solid Films**, v. 515, n. 5, p. 2965–2973, 2007.

LOKE, W. K. et al. Wound dressing with sustained anti-microbial capability. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 53, n. 1, p. 8–17, 2000.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143–154, 2005.

LU, L. et al. Novel graphite-filled PVA/CS hybrid membrane for pervaporation of benzene/cyclohexane mixtures. **Journal of Membrane Science**, v. 281, p. 245–252, 2006.

LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 784–793, 2007.

MA, J. et al. Preparation and characterization of pH- and temperature-responsive semi-IPN hydrogels of carboxymethyl chitosan with poly (N-isopropyl acrylamide) crosslinked by clay. **Colloid and Polymer Science**, v. 285, n. 4, p. 479–484, 2007.

MADEJOVÁ, J. FTIR techniques in clay mineral studies. **Vibrational Spectroscopy**, v. 31, n. 1, p. 1–10, 2003.

MALONNE, H. et al. Preparation of poly(N-isopropylacrylamide) copolymers and preliminary assessment of their acute and subacute toxicity in mice. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 61, n. 3, p. 188–194, 2005.

MANO, J. F.; KONIAROVA, D.; REIS, R. L. Thermal properties of thermoplastic starch/synthetic polymer blends with potential biomedical applicability. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 14, n. 2, p. 127–135, 2003.

MANSUR, A. A. P.; MANSUR, H. S. **Estimativa do Grau de Hidrólise do PVA através de Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier**. Congresso Brasileiro de Polímeros, 8. **Anais...Águas de Lindóia (SP): ABPol**, 2005

MANSUR, H. S.; ORÉFICE, R. L.; MANSUR, A. A. P. Characterization of poly(vinyl alcohol)/poly(ethylene glycol) hydrogels and PVA-derived hybrids by small-angle X-ray scattering and FTIR spectroscopy. **Polymer**, v. 45, n. 21, p. 7193–7202, 2004.

MARCHESSAULT, R. H.; RAVENELLE, F.; ZHU, X. X. **Polysaccharides for drug delivery and pharmaceutical applications**. Washington, DC: ACS, 2006.

MARIA, T. M. C.; CARVALHO, R. A.; SOLORZA-FERIA, J. The effect of the degree of hydrolysis of the PVA and the plasticizer concentration on the color, opacity, and thermal and mechanical properties of films based on PVA and gelatin blends. **Journal of Food Engineering**, v. 87, n. 2, p. 191–199, 2008.

MARQUES, L. O Ibuprofeno: um fármaco com sucesso. **Universidade de Évora - Departamento e Centro de Química**, p. 1–3, 2009.

MARQUES, S. DO C. C. **Libertação de ibuprofeno de hidrogéis de PVA contendo porfirinas**. 2011. 75f. Dissertação (Mestrado em Química Avançada). Universidade de Coimbra. Coimbra - Portugal.

MARTÍNEZ-CAMACHO, A. P. et al. Chitosan composite films: thermal, structural, mechanical and antifungal properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, n. 2, p. 305–315, 2010.

MARTINS, E.; INVERNIZZI, M. Emprego de membrana de quitosana em feridas cutâneas induzidas experimentalmente em equinos. **Ciência Rural**, p. 1824–1830, 2013.

MASCI, G. et al. Physical hydrogels of poly(vinyl alcohol) with different syndiotacticity prepared in the presence of lactosilated chitosan derivatives. **Macromolecular Bioscience**, v. 3, n. 9, p. 455–461, 2003.

MAYALL, R. C. et al. Tratamento das úlceras tróficas dos membros com um novo substituto da pele. **Revista Brasileira de Cirurgia**, 1990.

MCCARRON, P. A. et al. Evaluation of a water-soluble bioadhesive patch for photodynamic therapy of vulval lesions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 293, n. 1–2, p. 11–23, 2005.

MEIRA, J. M. L. Argilas: o que são, suas propriedades e classificações. **Comunicações Técnicas**, p. 1–7, 2001.

MENDES, A. A. et al. Aplicação de quitosana como suporte para a imobilização de enzimas de interesse industrial. **Química Nova**, v. 34, n. 5, p. 831–840, 2011.

MORGADO, P. I. et al. Poly(vinyl alcohol)/chitosan asymmetrical membranes: Highly controlled morphology toward the ideal wound dressing. **Journal of Membrane Science**, v. 469, p. 262–271, 2014.

MORGADO, P. I. et al. Ibuprofen loaded PVA/chitosan membranes: a highly efficient strategy towards an improved skin wound healing. **Carbohydrate Polymers**, v. 159, p. 136–145, 2017.

MOURA, M. R. et al. Improved barrier and mechanical properties of novel hydroxypropyl methylcellulose edible films with chitosan/tripolyphosphate nanoparticles. **Journal of Food Engineering**, v. 92, n. 4, p. 448–453, 2009.

NASCIMENTO, S. D. DO et al. Analysis of mechanical traction in biofilms chitosan and clay aiming fruits coating. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 9, n. 4, p. 145–148, 2014.

OGATA, T.; NONAKA, T.; KURIHARA, S. Permeation of solutes with different molecular size and hydrophobicity through the poly (vinyl alcohol)-graft-N-isopropylacrylamide copolymer membrane. **Journal of Membrane Science**, v. 103, n. 94, p. 159–165, 1995.

OKAMOTO, Y.; YANO, R.; MINAMI, S. Effects of chitin and chitosan on blood coagulation. **Carbohydrate Polymers**, v. 53, n. 3, p. 337–342, 2003.

OLIVEIRA, R. .; LIMA, E. . Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 1, p. 29–35, 2006.

OLIVEIRA, M. J. A. DE et al. **Estudo de uma matriz de hidrogel PVAI/quitosana**. Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, 20. **Anais...**Joinville, SC: CBECIMAT, 2012

OSTI, E. Skin ph variations from the acute phase to re-epithelialization in burn patients treated with new materials (Rurnshield®, semipermeable adhesive film, Dermalisk®, and Hyalomatrix®). Non-invasive preliminary experimental clinical trial. **Annals of burns and fire disasters**, v. 21, n. 2, p. 73–7, 2008.

PAILLER-MATTEI, C.; BEC, S.; ZAHOUANI, H. In vivo measurements of the elastic mechanical properties of human skin by indentation tests. **Medical Engineering and Physics**, v. 30, n. 5, p. 599–606, 2008.

PAIVA, L. B. DE; MORALES, A. R.; DÍAZ, F. R. V. Argilas organofílicas: características, metodologias de preparação, compostos de intercalação e técnicas de caracterização. **Cerâmica**, v. 54, n. 330, p. 213–226, 2008.

PALUSZKIEWICZ, C. et al. FT-IR study of montmorillonite-chitosan nanocomposite materials. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 79, n. 4, p. 784–788, 2011.

PANDEY, P. et al. Polyvinyl alcohol fuller's earth clay nanocomposite films. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 115, n. 5, p. 3005–3012, 2010.

PANDIT, N. K. **Introdução às ciências farmacêuticas**. São Paulo: Artmed Editora, 2008.

PARK, J.; PARK, J.; RUCKENSTEIN, E. L. I. Dynamic mechanical and thermal analysis of unplasticized and plasticized poly (vinyl alcohol)/ methylcellulose blends. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 80, p. 1825–1834, 2001.

PARK, K. R.; NHO, Y. C. Synthesis of PVA/PVP hydrogels having two-layer by radiation and their physical properties. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 67, n. 3–4, p. 361–365, 2003.

PAULA, H. C. B. DE et al. Esferas (beads) de alginato como agente encapsulante de óleo de croton zehntneri Pax et Hoffm. **Polímeros**, v. 20, p. 112–120, 2010.

PAVALOIU, R. D. et al. Composite films of poly(vinyl alcohol)-chitosan-bacterial cellulose for drug controlled release. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 68, p. 117–124, 2014.

PENG, Z.; CHEN, D. Study on the nonisothermal crystallization behavior of poly(vinyl alcohol)/attapulgitite nanocomposites by DSC analysis. **Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics**, v. 44, n. 3, p. 534–540, 2006.

PEPPAS, N. A. et al. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 27–46, 2000.

PEPPAS, N. A.; HASSAN, C. M. Structure and applications of poly (vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing / thawing methods. **Advances in Polymer Science**, v. 153, p. 37–65, 2000.

PEREIRA, V. A.; ARRUDA, I. N. Q. DE; STEFANI, R. Active chitosan/PVA films with anthocyanins from Brassica oleraceae (Red Cabbage) as Time-Temperature Indicators for application in intelligent food packaging. **Food Hydrocolloids**, v. 43, p. 180–188, 2015.

PERES, F. DE O. **Estudo da dissociação de ibuprofeno utilizando matrizes de quitosana e montmorilonita/quitosana**. 2014. 78f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica e Inorgânica). Universidade de São Carlos. São Carlos - SP.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 12, 2007.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, Â. M. Biomaterials: types, applications, and market. **Química Nova**, v. 38, n. 7, p. 957–971, 2015.

PRAPTOWIDODO, V. S. Influence of swelling on water transport through PVA-based membrane. **Journal of Molecular Structure**, v. 739, n. 1–3, p. 207–212, 2005.

QANDIL, A. M. et al. Investigation of the interactions in complexes of low molecular weight chitosan with ibuprofen. **Journal of Solution Chemistry**, v. 38, n. 6, p. 695–712, 2009.

RAO, S. B.; SHARMA, C. P. Use of chitosan as a biomaterial: Studies on its safety and hemostatic potential. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 34, n. 1, p. 21–28, 1997.

RAY, S. S.; OKAMOTO, M. Polymer/layered silicate nanocomposites: A review from preparation to processing. **Progress in Polymer Science**, v. 28, n. 11, p. 1539–1641, 2003.

REDDY, A. B. et al. 5-fluorouracil loaded chitosan–pva/na+mmt nanocomposite films for drug release and antimicrobial activity. **Nano-Micro Letters**, v. 8, n. 3, p. 260–269, 2016.

RHIM, J. W. et al. Preparation and characterization of chitosan-based nanocomposite films with antimicrobial activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 16, p. 5814–5822, 2006.

RICARDO, N. M. P. S. et al. **Estudo das propriedades mecânicas e biodegradáveis de blendas de amido de mandioca/quitosana/PVA**. Congresso Brasileiro de Polímeros, 10. **Anais...**Foz do Iguaçu (PR): CBPol, 2009

RINAUDO, M. Chitin and chitosan: properties and applications. **Progress in Polymer Science**, v. 31, n. January, p. 603–632, 2006.

ROBERTS, G. A. F. **Chitin chemistry**. London: Macmillan Publishers, 1992.

RODRIGUES, A. P. et al. The influence of preparation conditions on the characteristics of chitosan-alginate dressings for skin lesions. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 109, n. 4, p. 2703–2710, 2008.

RODRIGUES, K. M. S. et al. **Estudo da Influência da Irradiação Ionizante Empregada na Esterilização de Comprimidos de Matriz de PHB para Liberação de Teofilina**. Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, 17. **Anais...**Foz do Iguaçu (PR): CBECIMat, 2006

RODRIGUEZ; ROSALIA; CARMEN ALVAREZ-LORENZO; ANGEL CONCHEIRO. Interactions of ibuprofen with cationic polysaccharides in aqueous dispersions and hydrogels Rheological and diffusional implications. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 20, p. 429–438, 2003.

S. THOMAS, BP. Alginate dressings in surgery and wound management – part 1. **Journal Of Wound Care**, v. 9, n. 2, p. 9–13, 2000.

SADAHIRA, C. M. **Síntese, caracterização e avaliação do perfil de liberação in vitro de hidrogéis de álcool polivinílico pH sensíveis processados por métodos físico-químicos**. 2007. 76f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais). Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte - MG.

SAKURAI, K.; MAEGAWA, T.; TAKAHASHI, T. Glass transition temperature of chitosan and miscibility of chitosan/poly(N-vinyl pyrrolidone) blends. **Polymer**, v. 41, p. 7051–7056, 2000.

SÁNCHEZ-SOLÍS, A. et al. Mechanical and rheological studies on polyethylene terephthalate-montmorillonite nanocomposites. **Polymer Engineering and Science**, v. 44, n. 6, p. 1094–1102, 2004.

SANTOS, B. F. F. DOS; SILVA, J. R. DA; LEITE, I. F. Morfologia e propriedades térmicas de blendas de poli (álcool vinílico)/quitosano. **Revista Iberoamericana de Polímeros**, v. 17, n. 3, p. 139–144, 2016.

SHI, G. et al. Study on the preparation of chitosan-alginate complex membrane and the effects on adhesion and activation of endothelial cells. **Applied Surface Science**, v. 255, n. 2, p. 422–425, 2008.

SHOUKRI, R. A.; AHMED, I. S.; SHAMMA, R. N. In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 1, p. 162–171, 2009.

SIGNINI, R.; SÉRGIO, P. Características e propriedades de quitosanas purificadas nas formas neutra, acetato e cloridrato. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 11, n. 2, p. 58–64, 2001.

SILVA, B. P.; LIMA, C. DE O.; LIMA, R. S. C. **Incorporação de insulina em micropartículas de quitosana para melhoria da qualidade de vida em idosos portadores de Diabetes mellitus**. Congresso Internacional de Envelhecimento Humano, 4. **Anais...**Campina Grande: CIEH, 2015

SILVA, C. M. P. **Preparo e caracterização de hidrogéis nanocompósitos baseados em poli(álcool vinílico)**. 2007. 187f. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Polímeros). Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro - RJ.

SILVA, C. et al. Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 1, p. 1–20, 2003.

SILVA, E. M.; CARVALHO, L. H. DE; CANEDO, E. L. Influência da concentração e purificação da argila na estrutura e permeação ao vapor de água de nanocompósitos PEBDL/bentonita. **Polímeros**, v. 23, n. 1, p. 108–114, 2012a.

SILVA, H. S. R. C.; SANTOS, K. S. C. R.; FERREIRA, E. I. Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 776–785, 2006.

SILVA, J. A. et al. Administração cutânea de fármacos: Desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 125–131, 2010.

SILVA, M. C. et al. Avaliação do método de obtenção de scaffolds quitosana/curcumina sobre a estrutura, morfologia e propriedades térmicas. **Revista Matéria**, v. 21, n. 3, p. 560–568, 2016.

SILVA, M. L. N. **Compósitos de poli (álcool vinílico)-PVA com hidroxissais lamelares, intercalados com corantes aniônicos azo**. 2012. 71f. Dissertação Mestrado em Engenharia e Ciência dos Materiais). Universidade Federal do Paraná. Curitiba - PR.

SILVA, S. M. L.; CARVALHO, L. H.; CANEDO, E. L. Application of infrared spectroscopy to analysis of chitosan/clay nanocomposites. In: ERZINA-CIMDINA, L.; BORODAJENKO, N.; THEOPHILE, T. (Eds.). **Infrared Spectroscopy – Materials Science, Engineering and Technology**. Croatia: InTech, 2012b. p. 43–62.

SINHA, V. R. et al. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 274, n. 1–2, p. 1–33, 2004.

SOARES, A. C. **Caracterização e modificação de membranas de quitosana com filmes automontados de jacalina e concanavalina A**. 2013. 116f. Dissertação (Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais). Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais. São Carlos - SP.

SOGIAS, I. A.; WILLIAMS, A. C.; KHUTORYANSKIY, V. V. Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 436, n. 1–2, p. 602–610, 2012.

SOUZA, K. C. B.; MIRON, D. S.; BRANDALISE, R. N. **Morfologia e solubilidade da mistura HPMC/PVA na produção de grânulos para liberação controlada de teofilina**. Congresso Brasileiro de Polímeros, 10. **Anais...**Foz do Iguaçu (PR): CBPol, 2009

SOUZA, R. F. B.; SOUZA, F. C. B.; MORAES, Â. M. **Incorporação de eritromicina a membranas de quitosana complexada com alginato ou xantana para a aplicação no tratamento de lesões de pele**. Congresso Brasileiro de Engenharia Química, 20. **Anais...**Florianópolis (SC): 2014

SOUZA SANTOS, P. **Ciência e tecnologia de argilas**. São Paulo: Edgard Blucher, 1989.

STOEFFLER, K.; LAFLEUR, P. G.; DENAULT, J. Thermal decomposition of various alkyl onium organoclays: effect on polyethylene terephthalate nanocomposites' properties. **Polymer Degradation and Stability**, v. 93, n. 7, p. 1332–1350, 2008.

STRAWHECKER, K. E.; MANIAS, E. Structure and properties of poly (vinyl alcohol)/Na⁺ montmorillonite nanocomposites. **Chemistry of Materials**, v. 12, p. 2943–2949, 2000.

SVANG-ARIYASKUL, A. et al. Blended chitosan and polyvinyl alcohol membranes for the pervaporation dehydration of isopropanol. **Journal of Membrane Science**, v. 280, n. 1–2, p. 815–823, 2006.

SWARBRICK, J. **Encyclopedia of pharmaceutical technology - Volume 1**. 3. ed. Boca Raton (FL): CRC Press, 2007.

TANG, C. et al. Preparation and properties of chitosan nanocomposites with nanofillers of different dimensions. **Polymer Degradation and Stability**, v. 94, n. 1, p. 124–131, 2009.

TEIXEIRA-NETO, É.; TEIXEIRA-NETO, Â. A. Chemical modification of clays: scientific and technological challenges for obtaining new value-added products. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 809–817, 2009.

THAKUR, G.; SINGH, A.; SINGH, I. Formulation and evaluation of transdermal composite films of chitosan-montmorillonite for the delivery of curcumin. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 6, n. 1, p. 23, 2016.

TRIPATHI, S.; MEHROTRA, G. K.; DUTTA, P. K. Physicochemical and bioactivity of cross-linked chitosan-PVA film for food packaging applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 45, n. 4, p. 372–376, 2009.

USLU, İ. et al. Preparation and properties of electrospun poly(vinyl alcohol) blended hybrid polymer with Aloe vera and HPMC as wound dressing. **Hacettepe Journal of Biology and Chemistry**, v. 38, n. 1, p. 19–25, 2010.

UTRACKI, L. A. **Polymer blends handbook**. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2002. v. 1

VALADARES, L. F. **Nanocompósitos de borracha natural e argila: preparação a partir de látex**. 2005. 81f. Dissertação (Mestrado em Química de Materiais). Universidade Estadual de Campinas. Campinas - SP.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, p. 51–64, 2010.

VOULGARIS, D. Emulsifying effect of dimethyldioctadecylammonium-hectorite in polystyrene/poly(ethyl methacrylate) blends. **Polymer**, v. 43, n. 8, p. 2213–2218, 2002.

WANG, L. et al. Chitosan-alginate PEC membrane as a wound dressing: Assessment of incisional wound healing. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 63, n. 5, p. 610–618, 2002.

WANG, Q.; DU, Y. M.; FAN, L. H. Properties of chitosan/poly(vinyl alcohol) films for drug-controlled release. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 96, n. 3, p. 808–813, 2005a.

WANG, S. F. et al. Biopolymer chitosan/montmorillonite nanocomposites: Preparation and characterization. **Polymer Degradation and Stability**, v. 90, n. 1, p. 123–131, 2005b.

WANG, T.; GUNASEKARAN, S. State of water in chitosan-PVA hydrogel. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 101, n. 5, p. 3227–3232, 2006.

WANG, T.; TURHAN, M.; GUNASEKARAN, S. Selected properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogel. **Polymer International**, v. 53, n. 7, p. 911–918, 2004.

WANG, X.; DU, Y.; KENNEDY, J. F. Chitosan/organic rectorite nanocomposite films: Structure, characteristic and drug delivery behaviour. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, n. 1, p. 41–49, 2007.

WANG, Y. et al. Study on mechanical properties, thermal stability and crystallization behavior of PET/MMT nanocomposites. **Composites Part B: Engineering**, v. 37, n. 6, p. 399–407, 2006.

WEI, H. et al. Self-assembled, thermosensitive micelles of a star block copolymer based on PMMA and PNIPAAm for controlled drug delivery. **Biomaterials**, v. 28, n. 1, p. 99–107, 2007.

WIACEK, A. E. Effect of surface modification on starch biopolymer wettability. **Food Hydrocolloids**, v. 48, p. 228–237, 2015.

WILLCOX, P. J. et al. Microstructure of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by freeze/thaw cycling. **Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics**, v. 37, n. 24, p. 3438–3454, 1999.

XU, X. et al. Degradation of poly(ethylene terephthalate)/clay nanocomposites during melt extrusion: effect of clay catalysis and chain extension. **Polymer Degradation and Stability**, v. 94, n. 1, p. 113–123, 2009.

XU, Y.; REN, X.; HANNA, M. A. Chitosan/clay nanocomposite film preparation and characterization. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 99, n. 4, p. 1684–1691, 2006.

YANG, J. M. et al. Evaluation of chitosan/PVA blended hydrogel membranes. **Journal of Membrane Science**, v. 236, n. 1–2, p. 39–51, 2004.

YANNAS, I. V; BURKE, J. F. Design of an artificial skin. I. Basic design principles. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 14, p. 65–81, 1980.

YU, Y. H.; LIN, C. Y.; LIN, W. H. Preparation and properties of poly(vinyl alcohol)-clay nanocomposite materials. **Polymer**, v. 44, n. 12, p. 3553–3560, 2003.

YUAN, Q.; SHAH, J.; MISRA, R. D. K. Controlled and extended drug release behavior of chitosan-based nanoparticle carrier. **Acta Biomaterialia**, v. 6, n. 3, p. 1140–1148, 2010.

ZHANG, M.; LI, X. H.; ZHANG, X. F. Properties and biocompatibility of chitosan films modified by blending with PEG. **Biomaterials**, v. 23, n. 13, p. 2641–2648, 2002.

ZHANG, Y.; HUANG, X.; YUAN, X. Preparation of electrospun chitosan/poly(vinyl alcohol) membranes. **Colloid and Polymer Science**, v. 285, n. 8, p. 855–863, 2007.

ZHAO, L. et al. Synthesis of antibacterial PVA/CM-chitosan blend hydrogels with electron beam irradiation. **Carbohydrate Polymers**, v. 53, n. 4, p. 439–446, 2003.

ZHENG, J. P. et al. Study on ibuprofen/montmorillonite intercalation composites as drug release system. **Applied Clay Science**, v. 36, n. 4, p. 297–301, 2007.

ZHENG, Z. et al. Surface properties of chitosan films modified with polycations and their effects on the behavior of PC12 cells. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v. 24, n. 1, p. 63–82, 2009.

ZOHURIAAN, M. J.; SHOKROLAHI, F. Thermal studies on natural and modified gums. **Polymer Testing**, v. 23, n. 5, p. 575–579, 2004.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

Espessuras para CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA.

CS/PVA

AMOSTRAS	ESPESSURAS (µm)						MÉDIA
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	
CS Pura	30,0	35,0	40,0	60,0	35,0	30,0	38,3 ± 9,74
CS/PVA (1:1)	33,0	40,0	22,5	20,0	20,0	20,0	25,8 ± 7,07
CS/PVA (1:2)	40,0	60,0	20,0	30,5	50,0	20,0	36,7 ± 4,12
CS/PVA (1:3)	30,0	25,0	30,0	35,0	25,0	40,0	30,8 ± 3,53
CS/PVA (1:4)	25,0	25,0	30,0	50,0	30,0	25,0	30,8 ± 13,7
PVA Puro	20,0	25,0	25,0	30,0	35,0	30,0	27,5 ± 4,12

Média CS/PVA 31,02 µm e média do CS puro e PVA puro = 32,9 µm

CS/PVA+AN

AMOSTRAS	ESPESSURAS (µm)						MÉDIA
	1	2	3	4	5	6	
CS +1%AN	50,0	50,0	60,0	60,0	70,0	60,0	58,3 ± 7,5
CS/PVA (1:1)+1%AN	60,0	40,0	40,0	40,0	50,0	60,0	48,3 ± 9,8
CS/PVA (1:2)+1%AN	60,0	60,0	60,0	70,0	65,0	60,0	62,5 ± 4,2
CS/PVA (1:3)+1%AN	34,0	50,0	55,0	60,0	60,0	55,0	52,3 ± 9,7
CS/PVA (1:4)+1%AN	60,0	80,0	60,0	70,0	70,0	60,0	66,7 ± 8,2
PVA +1%AN	35,0	50,0	40,0	45,0	50,0	65,0	47,5 ± 10,4

Média CS/PVA + 1%AN 57,45 µm e Média do CS + 1% AN e PVA + 1% AN = 52,9 µm

CS/PVA+IBU

AMOSTRAS	ESPESSURAS (µm)						MÉDIA
	1	2	3	4	5	6	
CS/PVA (1:1)+10%IBU	25,0	30,0	40,0	45,0	40,0	35,0	35,8 ± 5,8
CS/PVA (1:2)+10%IBU	35,0	45,0	50,0	55,0	50,0	40,0	45,8 ± 5,8
CS/PVA (1:3)+10%IBU	35,0	60,0	50,0	60,0	65,0	60,0	55,0 ± 8,3
CS/PVA (1:4)+10%IBU	25,0	40,0	30,0	50,0	25,0	40,0	35,0 ± 8,3
CS Puro+10%IBU	40,0	35,0	30,0	35,0	40,0	50,0	38,3 ± 5,0
PVA Puro+10%IBU	30,0	25,0	35,0	30,0	30,0	25,0	29,2 ± 2,8

Média CS/PVA +10%IBU = 42,9 µm e média CS e PVA + 10%IBU = 33,75 µm

CS/PVA + AN + IBU

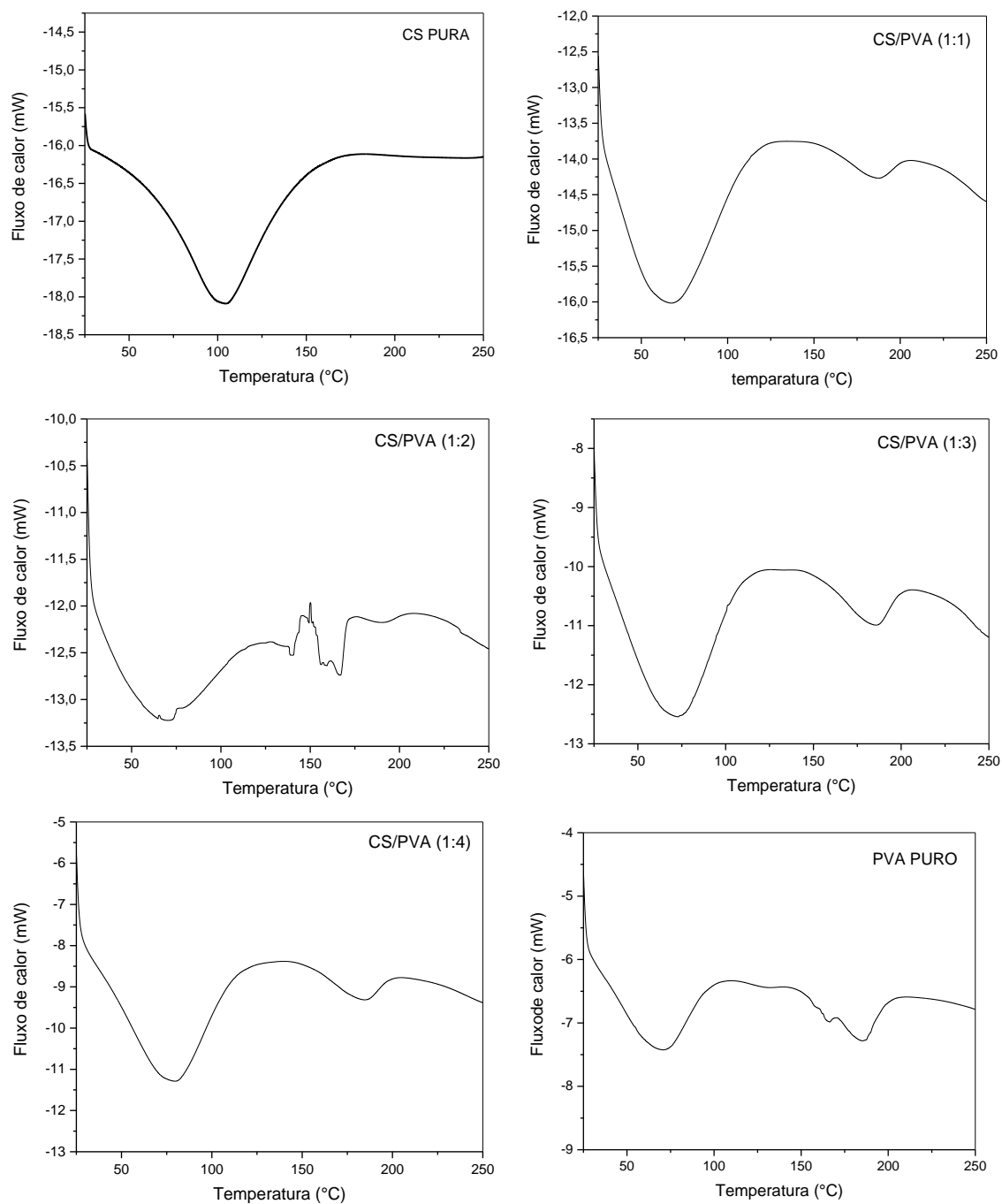
AMOSTRAS	ESPESSURAS (µm)						MÉDIA
	1	2	3	4	5	6	
CS +1%AN+10%IBU	50,0	50,0	45,0	55,0	50,0	60,0	51,7 ± 5,2
CS/PVA (1:1)+1%AN+10%IBU	50,0	65,0	60,0	55,0	50,0	50,0	55,0 ± 6,3
CS/PVA (1:2)+1%AN+10%IBU	60,0	50,0	60,0	55,0	60,0	60,0	57,5 ± 4,2
CS/PVA (1:3)+1%AN+10%IBU	45,0	60,0	60,0	55,0	60,0	60,0	56,7 ± 6,1
CS/PVA (1:4)+1%AN+10%IBU	60,0	50,0	50,0	50,0	60,0	55,0	54,2 ± 4,9
PVA +1%AN+10%IBU	70,0	80,0	70,0	75,0	75,0	75,0	74,2 ± 3,8

Média CS/PVA+1%AN+10%IBU= 55,85 µm e média do CS+PVA + 1%AN + 10% IBU = 62,95 µm.

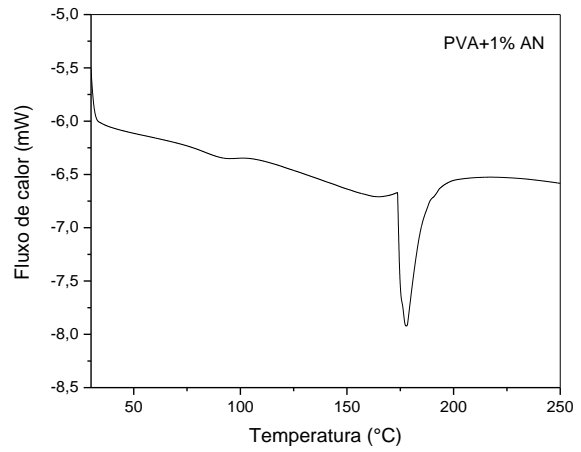
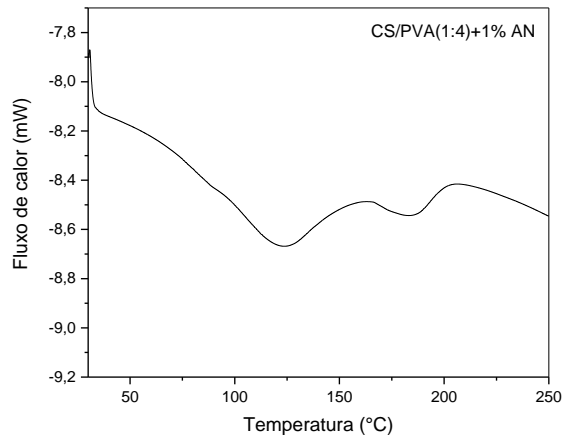
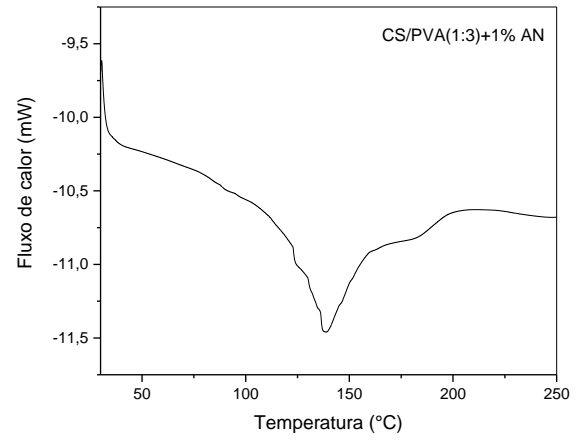
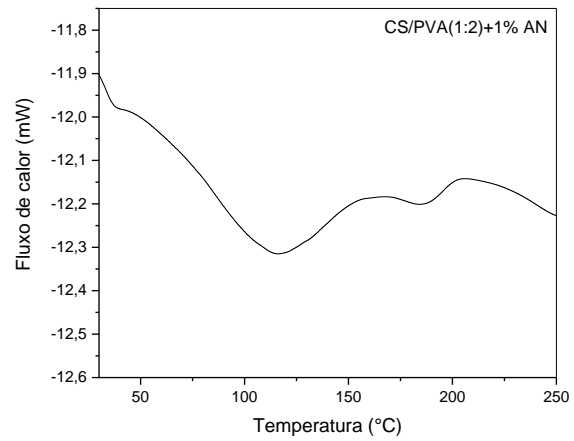
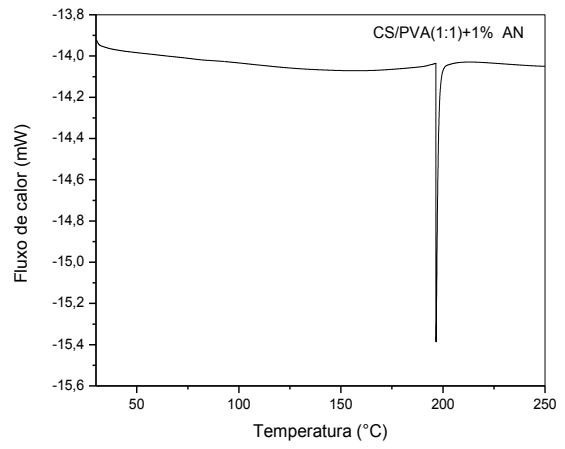
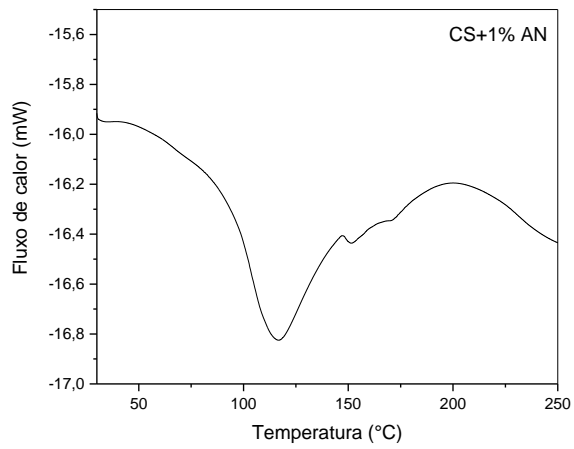
APÊNDICE 2

Termogramas de DSC para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições CS/PVA.

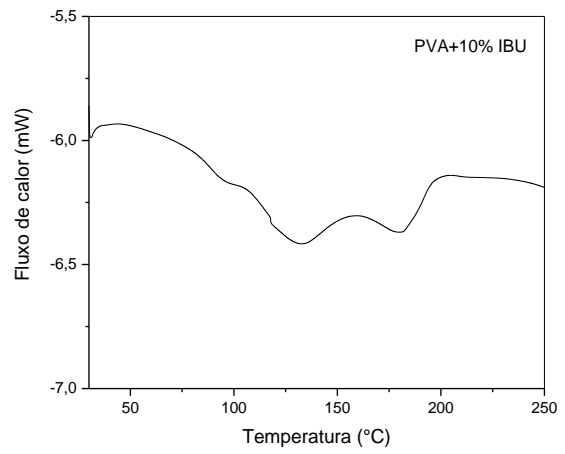
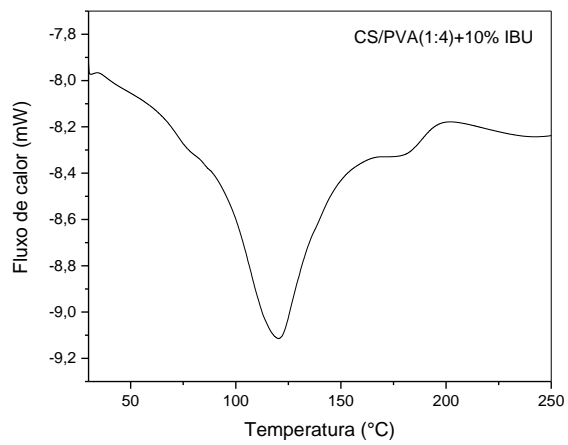
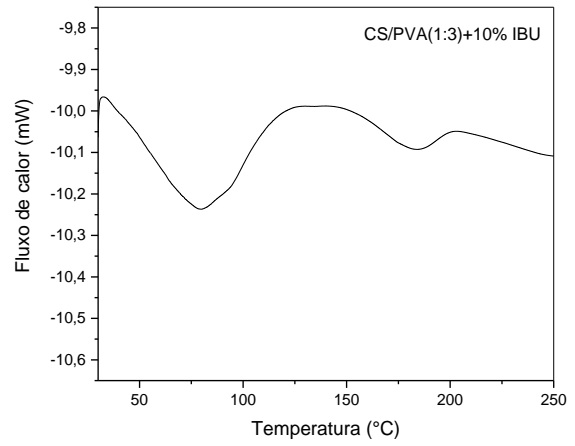
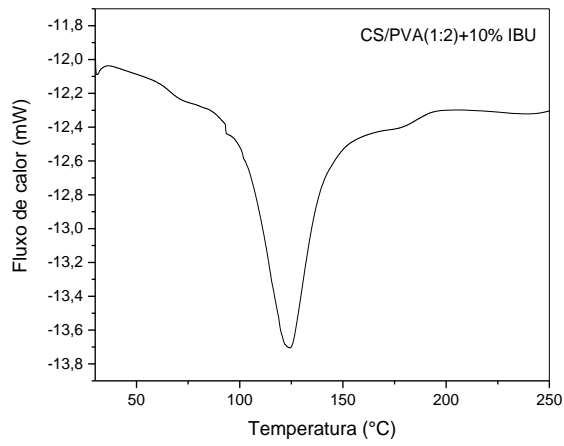
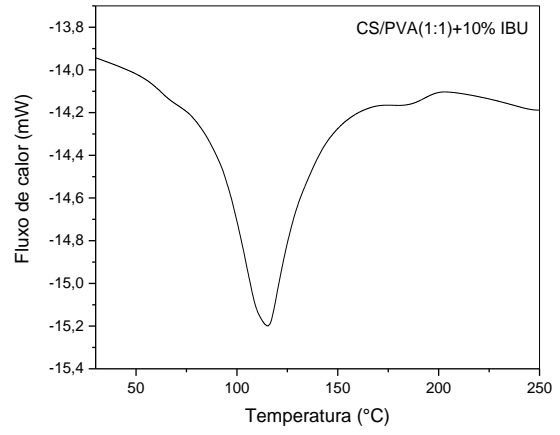
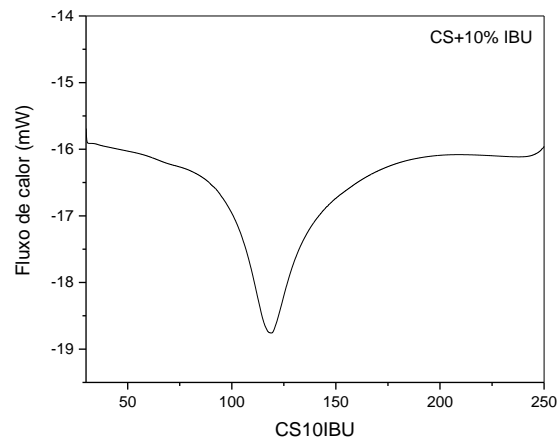
CS/PVA



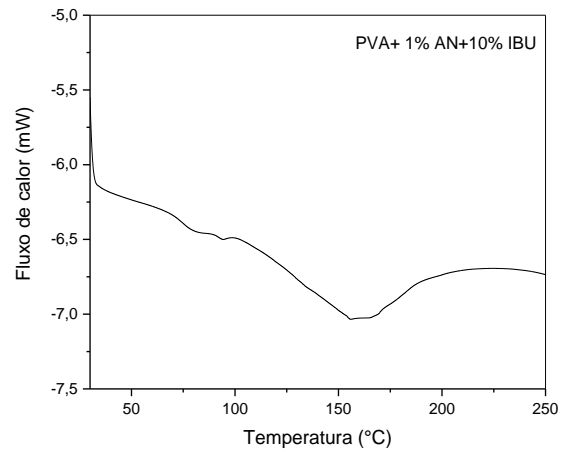
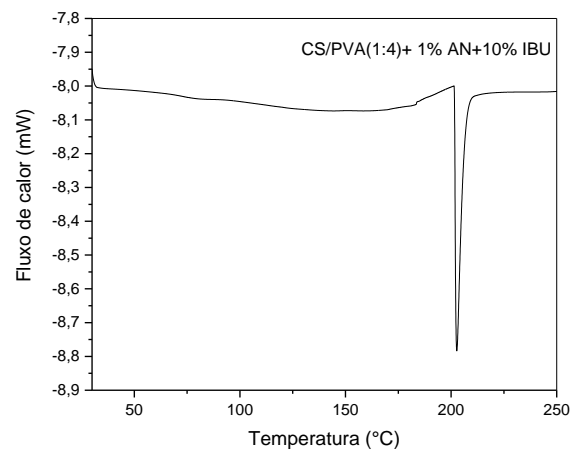
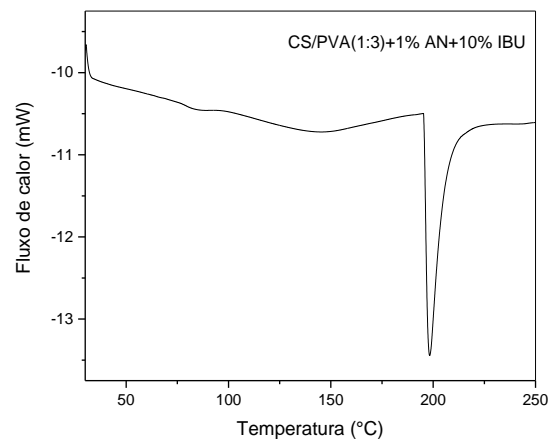
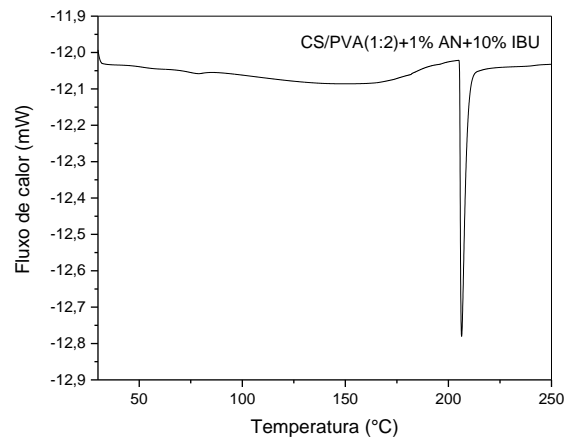
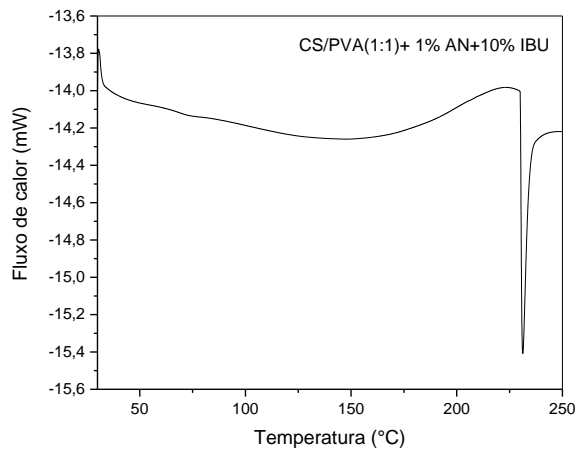
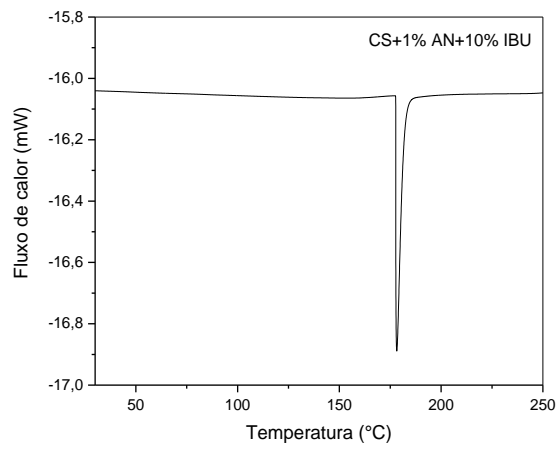
CS/PVA + AN



CS/PVA + IBU



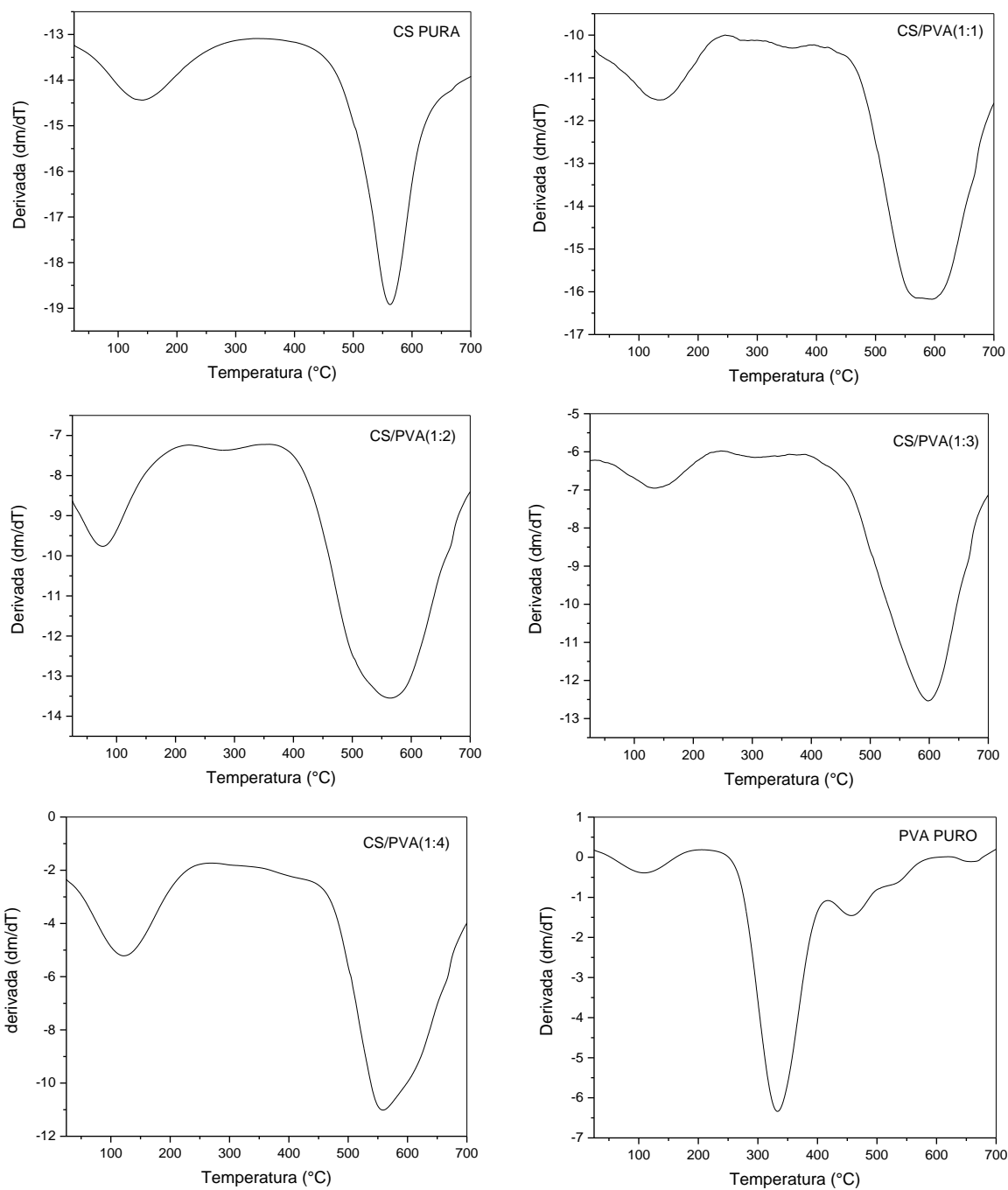
CS/PVA +AN + IBU



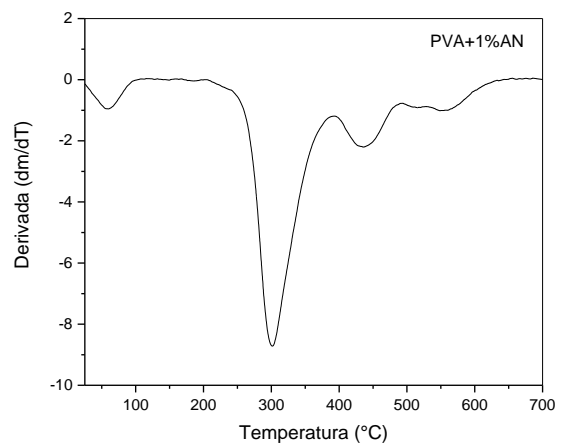
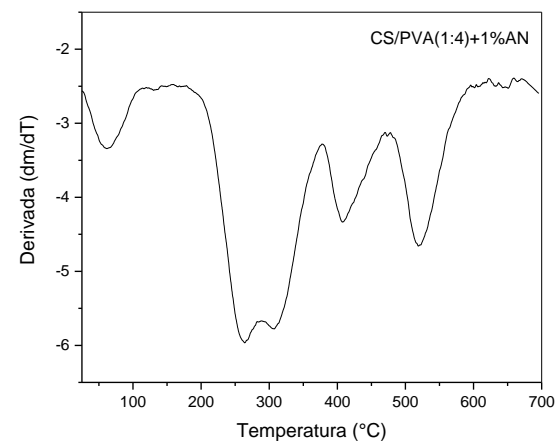
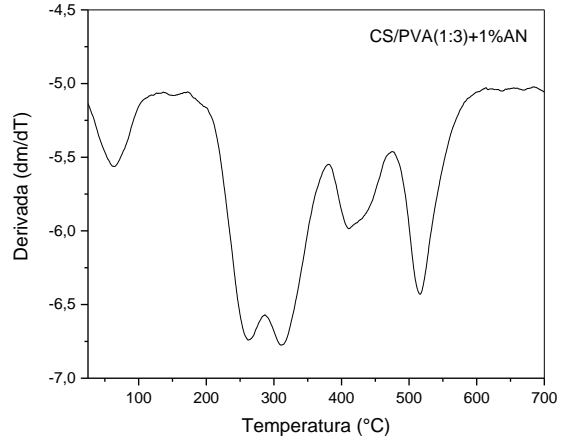
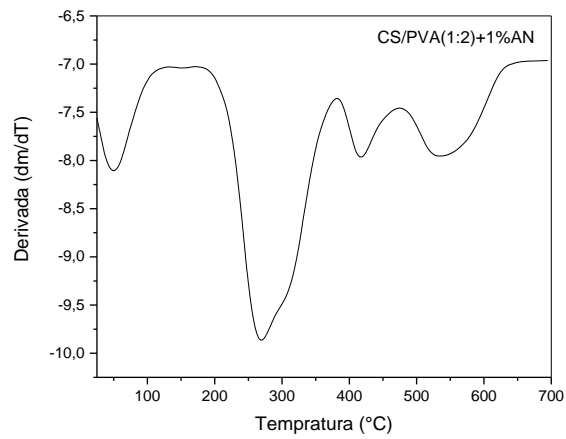
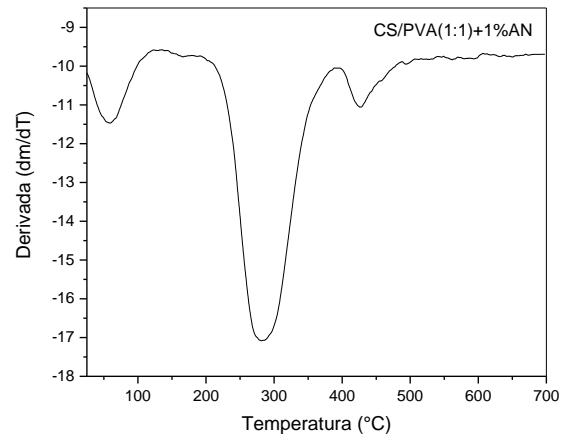
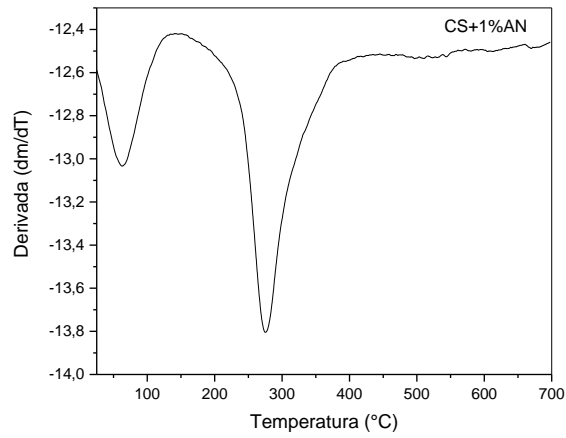
APÊNDICE 3

Curvas de DTG para CS e PVA puros assim como para as diferentes composições de hidrogéis.

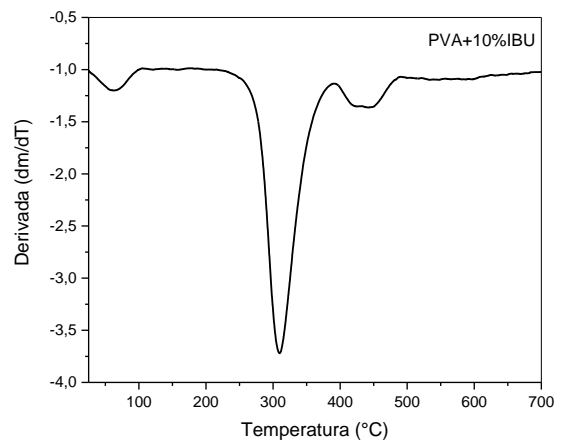
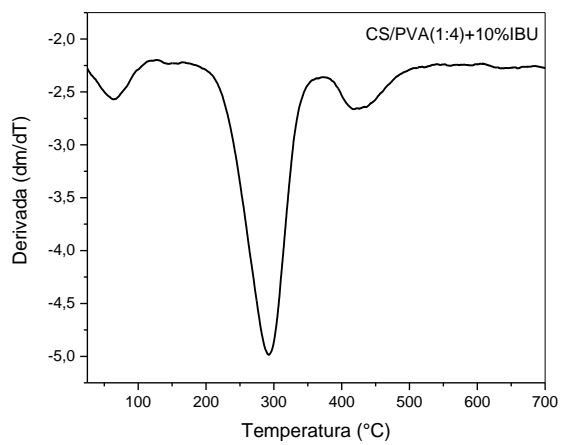
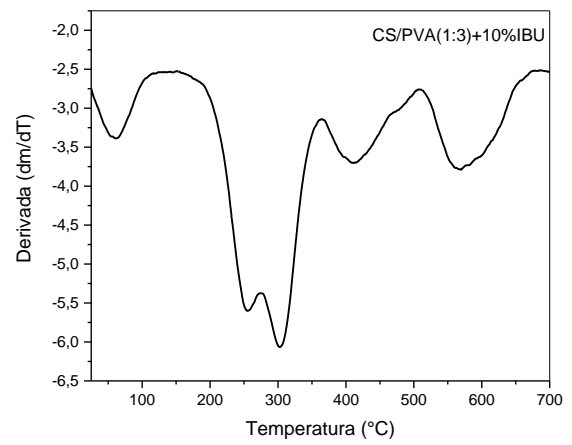
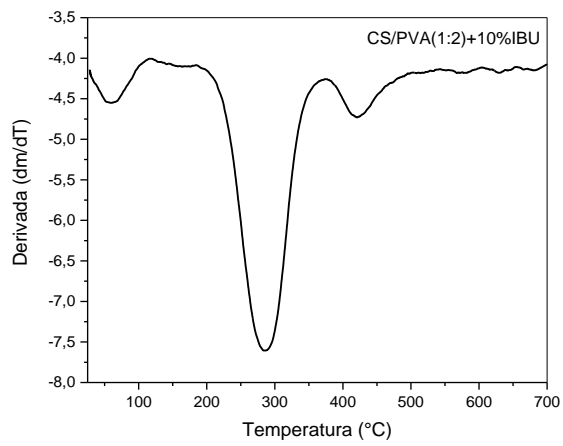
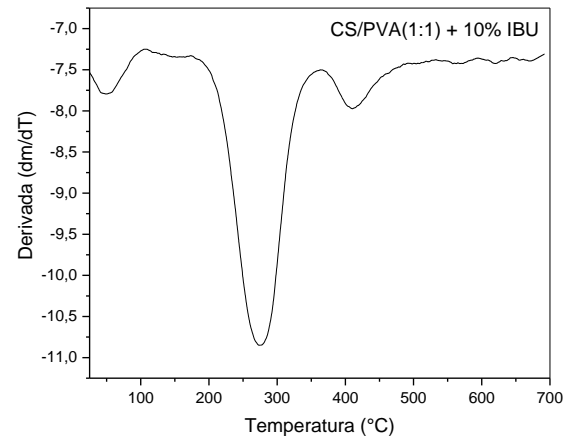
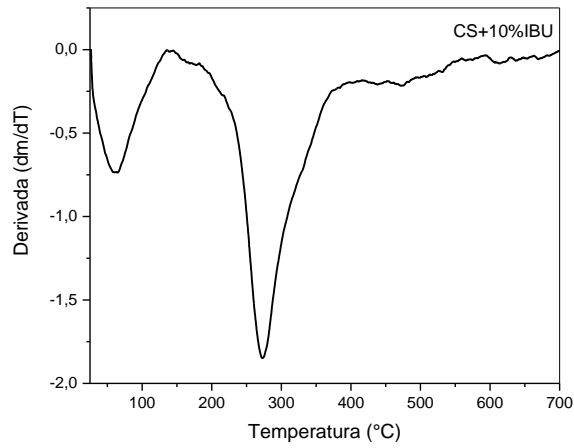
CS/PVA



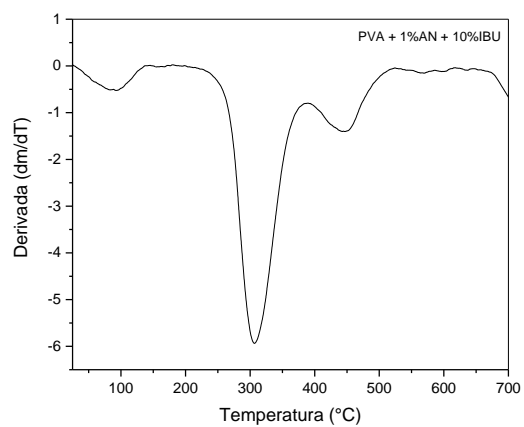
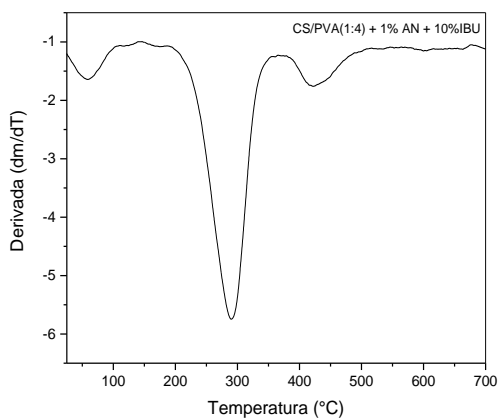
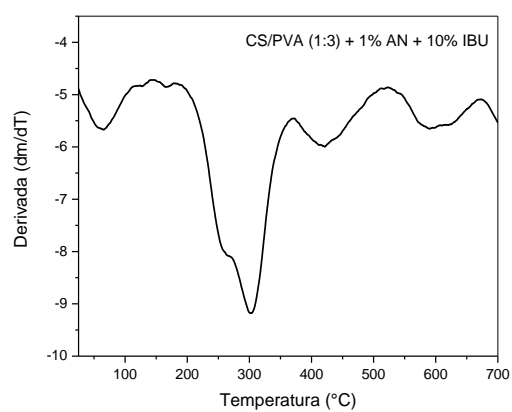
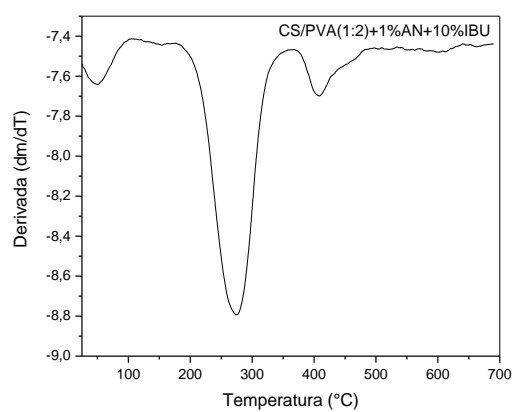
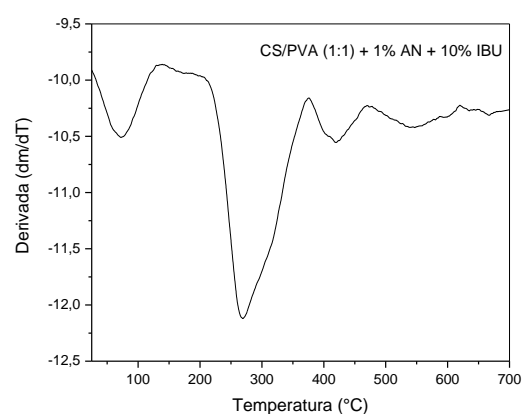
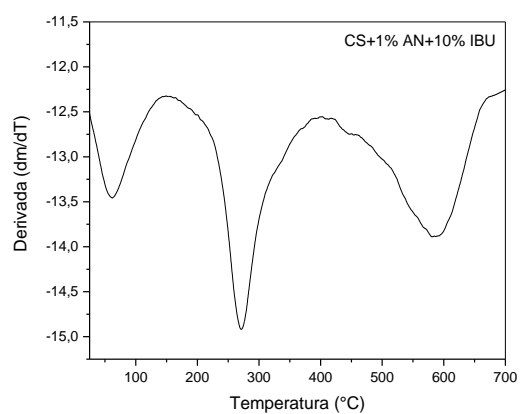
CS/PVA + AN



CS/PVA + IBU

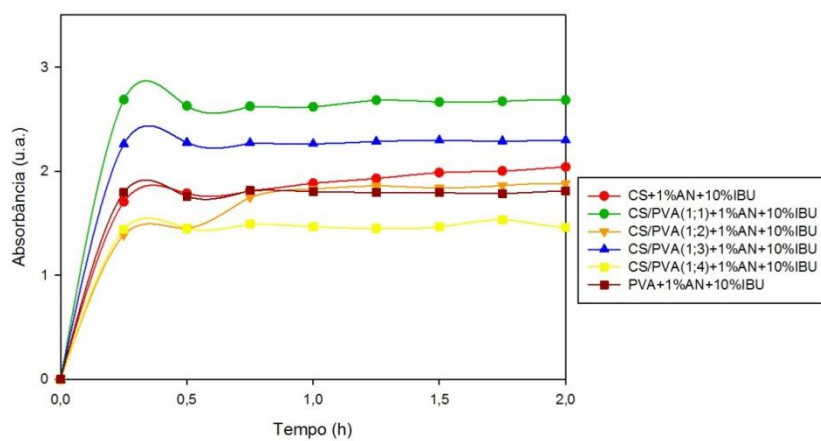
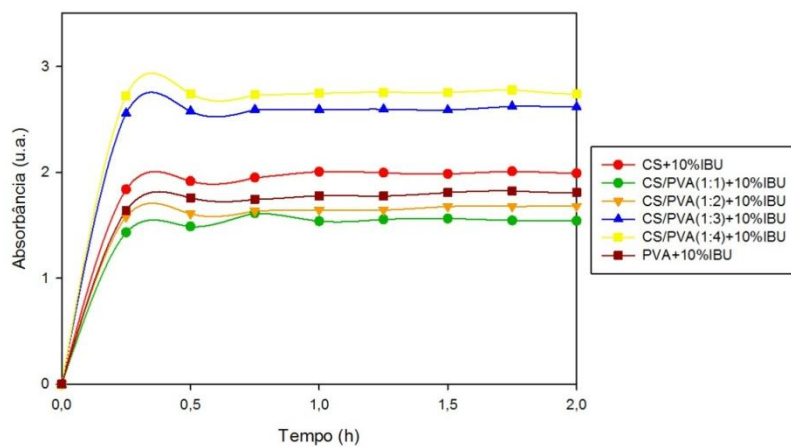


CS/PVA + AN + IBU

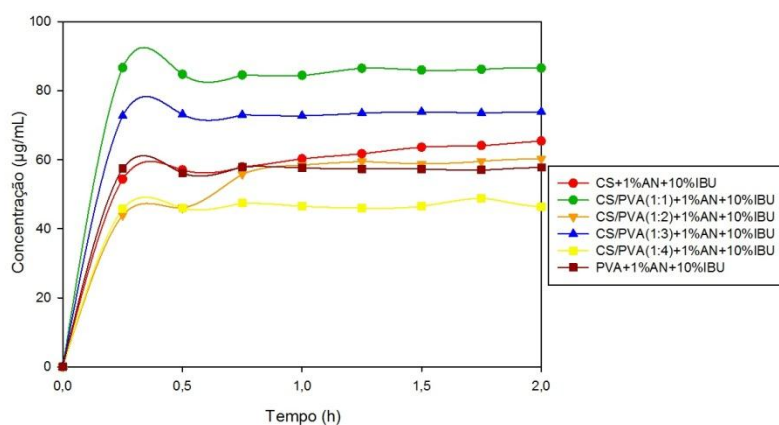
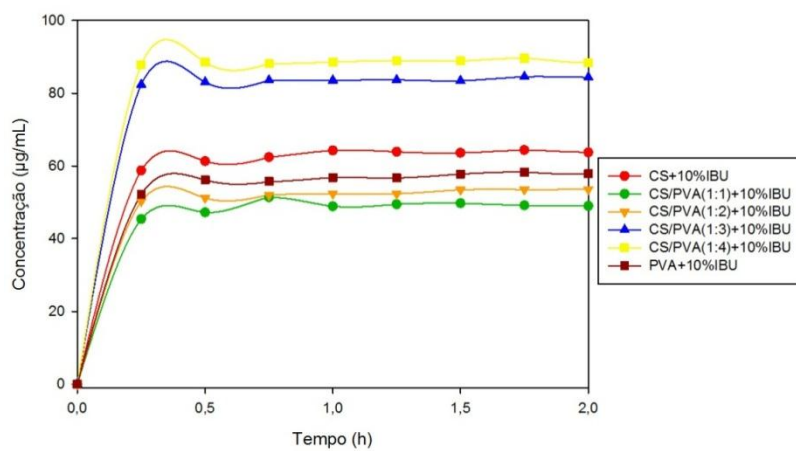


APÊNDICE 4

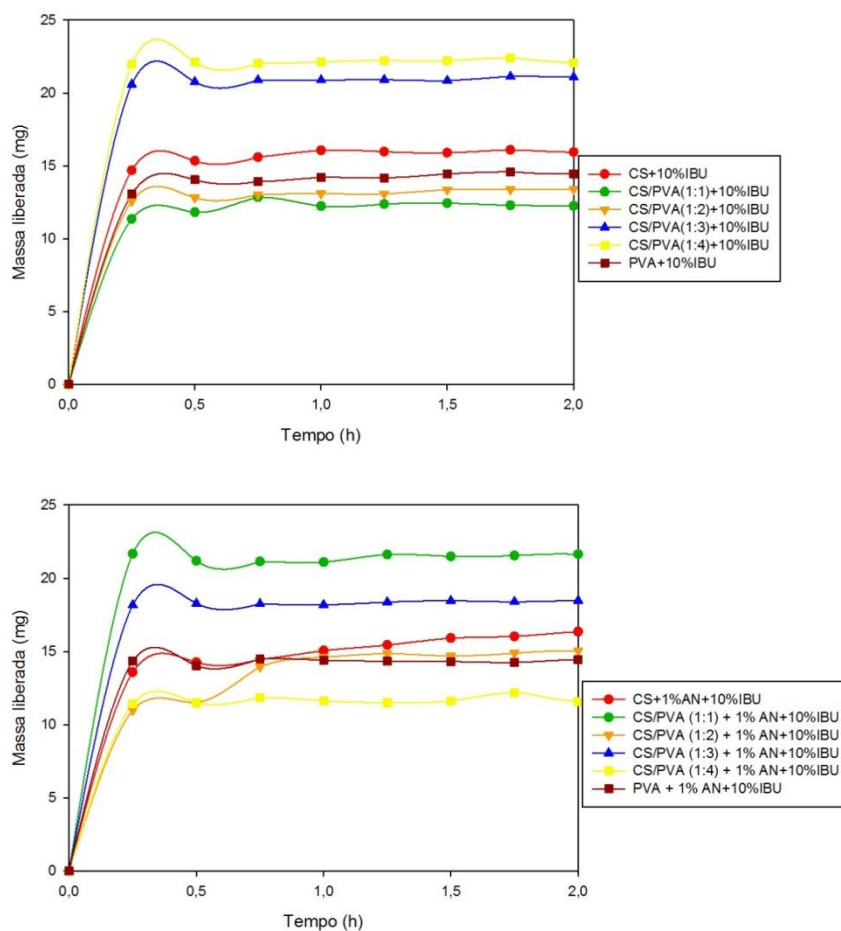
Perfis de absorvância em função do tempo para CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições de hidrogéis CS/PVA, por 2 horas.



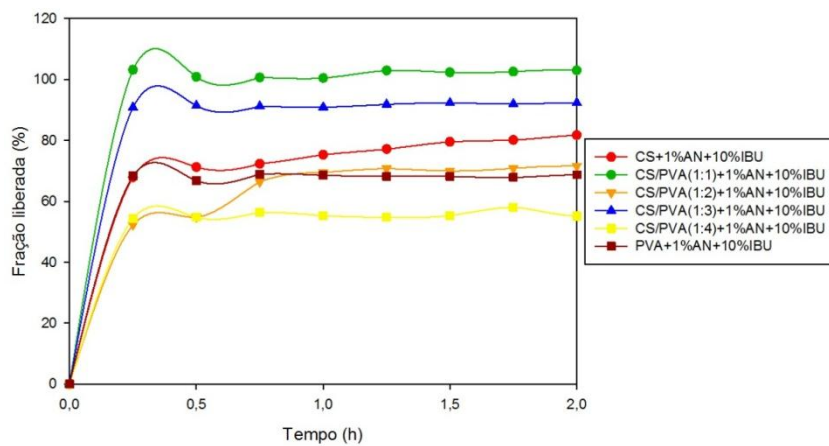
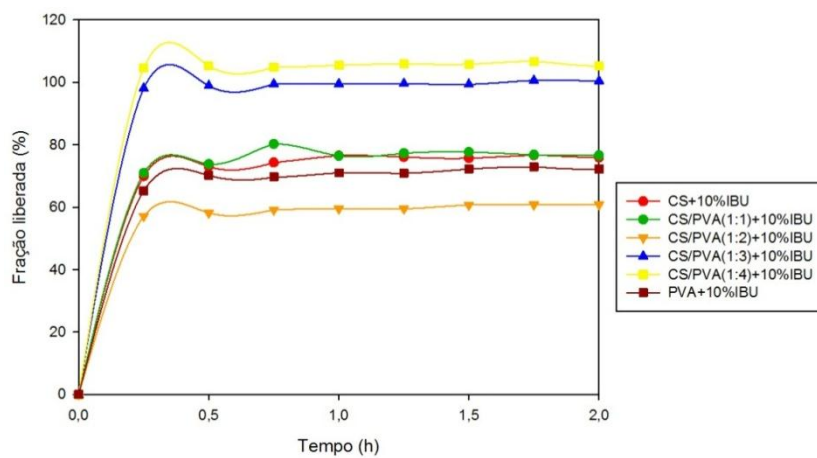
Perfis de concentração em função do tempo para CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições CS/PVA, por 2 horas.



Perfis de massa liberada em função do tempo para CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições CS/PVA, por 2 horas.



Perfil da fração liberada dos hidrogéis de CS e PVA puros, assim como para as diferentes composições CS/PVA, por 2 horas.



APÊNDICE 5



INDÚSTRIA E COM. IMP. E EXP. LTDA

CERTIFICADO DE ANÁLISES

Controle de Qualidade – Produto acabado	
PRODUTO ACABADO	: QUITOSANA EM PÓ
FABRICANTE	: POLYMAR
LOTE	: 010912
DATA FABRICAÇÃO	: 09/2012
DATA VALIDADE	: 09/2015

Armazenamento: Armazenar a temperatura ambiente de 20 - 30°C, em recipiente perfeitamente fechado, protegido da luz e umidade.

	TESTE	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADOS
01	Identificação	Conforme prescrito	De acordo
02	Aparência	Pó de cor creme e odor característico	De acordo
03	Aspecto da solução em ac. acético a 1%	Cor variando de amarelo a creme	De acordo
04	Densidade aparente	Informativo	0,32 g/ml
05	Granulometria	95,0% passa em 80 mesh	De acordo
06	Perda por dessecação	10,0 % máx	9,30 %
07	Cinzas totais	2,0 % máx	1,35 %
08	pH	7,0 – 9,0	7,90
09	Viscosidade	< 200 cPs	50 cPs a 20°C, LVt 31, torque de 11,7 %
10	Grau de desacetilação	85,0 % min	86,30 %

Controle Químico:

01/2013